chapitre III

la membrane plasmique

b/la perméabilité cellulaire

ELAHCENE / 2016 -2017



Introduction

1. les transports perméatifs

1.1. les transports permatifs passifs

1.1.1. la diffusion simple

1.1.2. la diffusion facilité

les perméases

les canaux de l'eau (aquaporines)

les canaux ioniques

- canaux potentiel-dépendants

- canaux ligand- dépendants

1.2. les transports perméatifs actifs; ex: pompe NA+/K+ Atpase

le transport actif primaire

le transport actif secondaire (co-transport)

ex : symport: transport du GLU dans les cellules intestinales ou rénales

ex: antiport : transport du Ca2+ dans les cellules cardiaques

2. **les transports cytotiques**

2.1 .l’endocytose

2.1.1.la pinocytose

2.1.2 .la phagocytose

2.1.3. l’endocytose par récepteurs

2.1.3.1. endocytose par récepteurs dépendante de clathrine

pathologie

2.1.3.2. endocytose par récepteurs indépendante de Clathrine

2.2.l’exocytose

Objectif principal :

A l'issue de cette partie, l'étudiant doit être capable d'identifier les modalités de transports moléculaires et particulaires à travers la membrane cellulaire

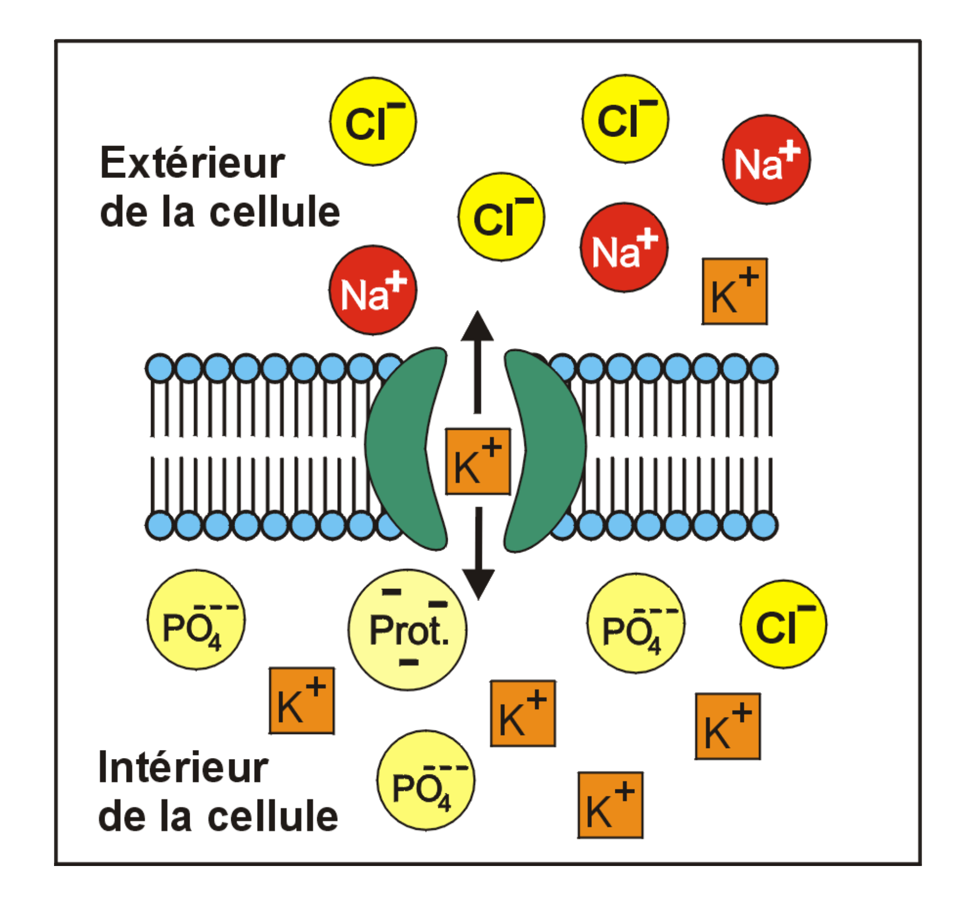
Introduction

La membrane plasmique constitue une barrière entre le milieu extérieur et le cytoplasme

Cette barrière n’est pas étanche , elle représente un assemblage moléculaire (lipides , protéines) permettant des échanges de molécules entre le milieu interne et externe des cellules

Des composants intracellulaires (vésicules , cytosquelette…) participent dans ces transports de molécules

La perméabilité cellulaire : étudie les modalités de transports des molécules variées et de tailles diverses à travers la membrane plasmique (transport spécifique et sélectif) . Elle regroupe : les transports perméatifs et transports cytotiques

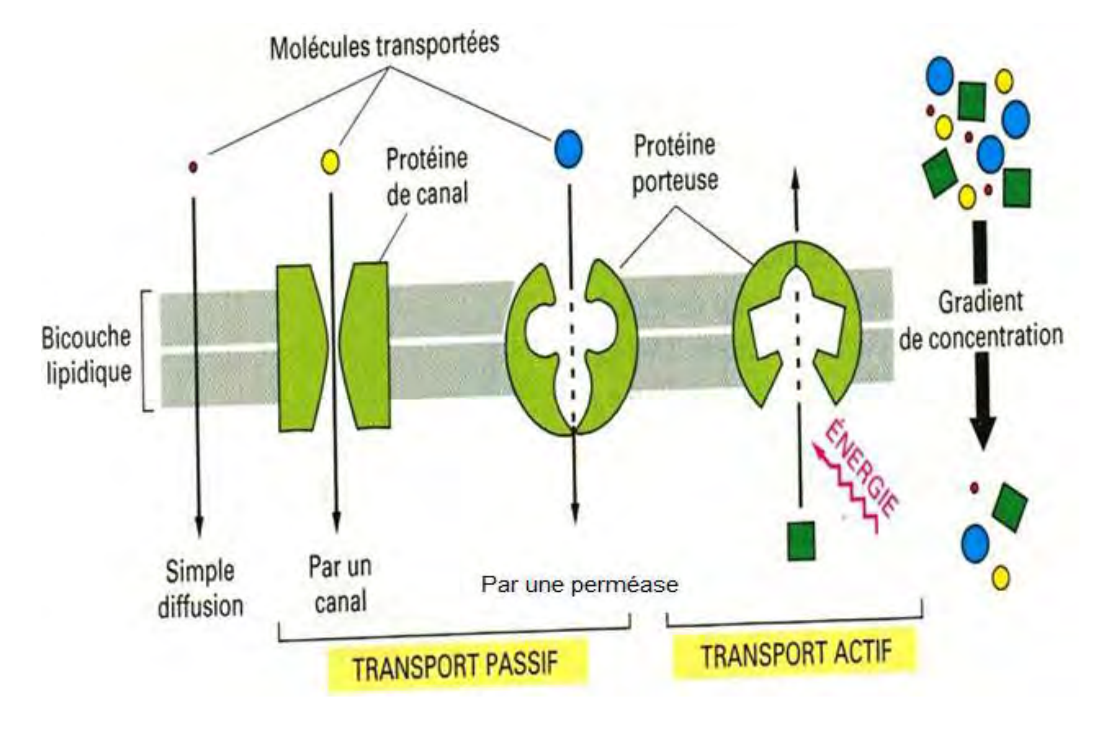


Objectif 1

.

Lister les caractéristiques des transports perméatifs.

Caractéristiques des transports perméatifs à travers la membrane plasmique



1- molécules traversent la membrane plasmique dans le sens et contre le sens du gradient de concentration

2- Ils se déroulent à l'échelle moléculaire (transport direct à travers des molécules)

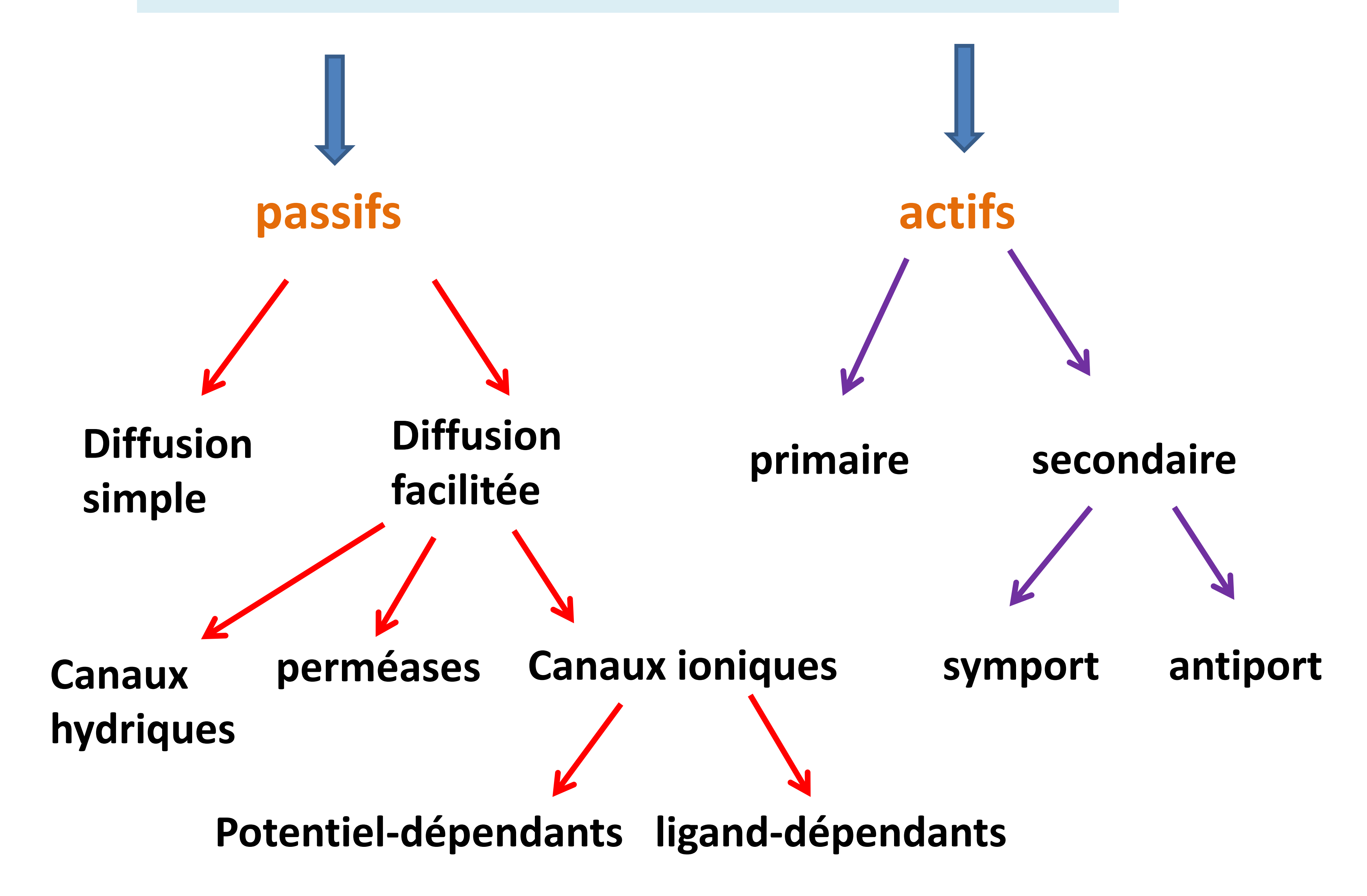
3- Sans déformation de la membrane plasmique

4- molécules non emballées dans des vésicules (compartiments du SEM)

5- Sans intervention du cytosquelette

6- Concernent les molécules à faible poids moléculaire (ions ,acides aminés , glucose , gaz , H2O ……)

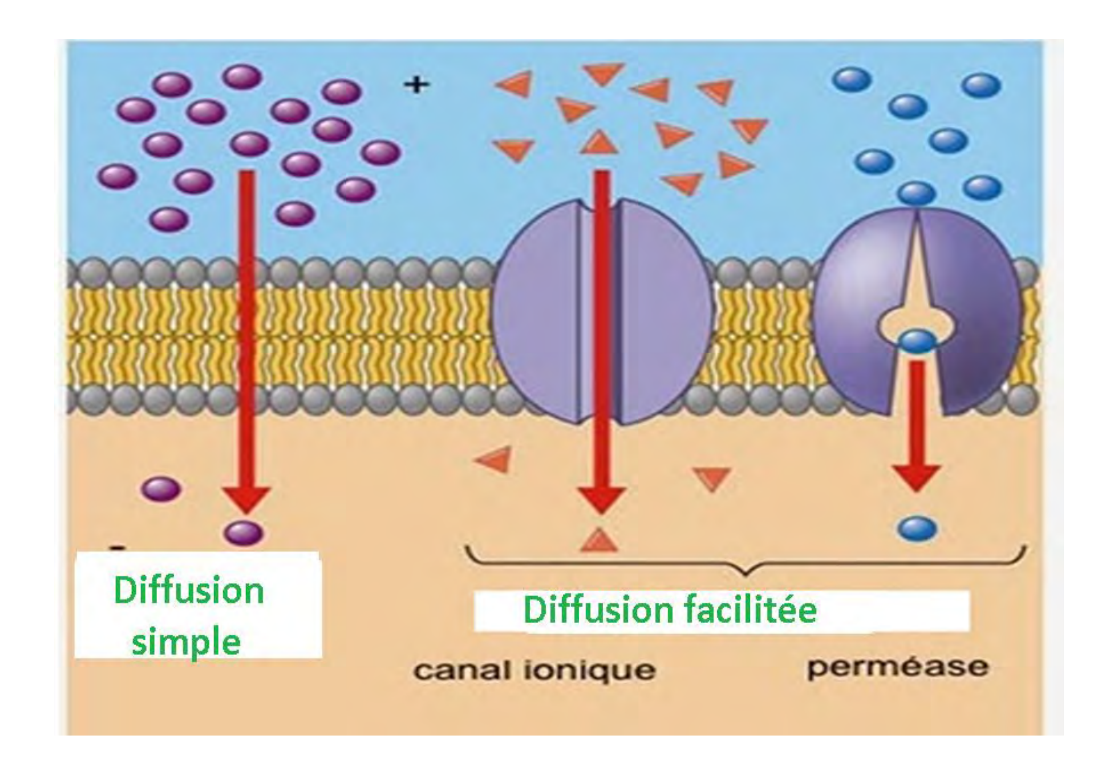
Les transports perméatifs



Objectif 2

Donner les caractéristiques des transports perméatifs passifs

Caractéristiques des transports perméatifs passifs

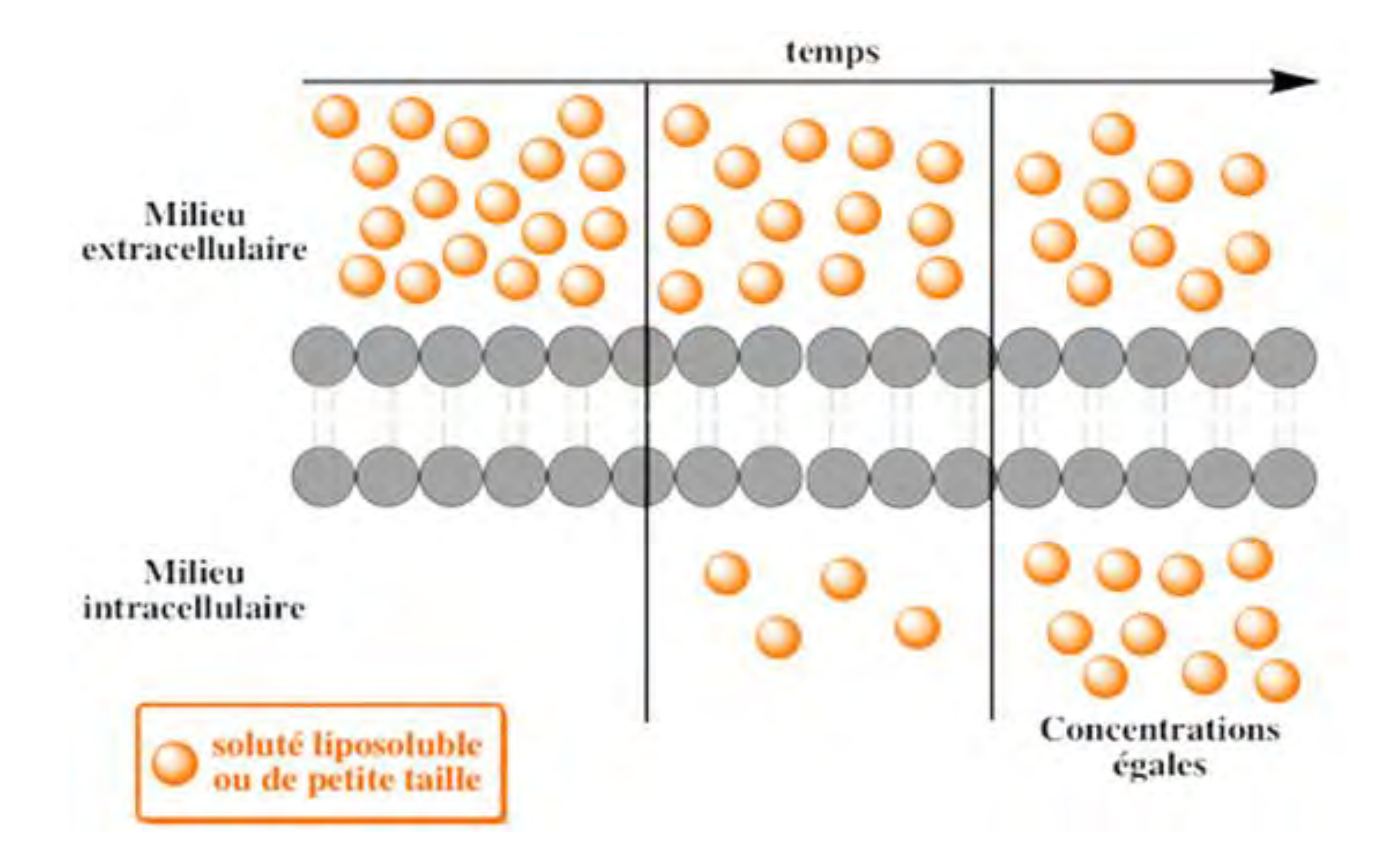


1- Désignent le passage d'un ion ou d'une molécule à travers la membrane sans apport d'énergie d'origine cellulaire (ATP)

2- Déplacement dans le sens du gradient de concentration / gradient électrochimique de la molécule à transporter.

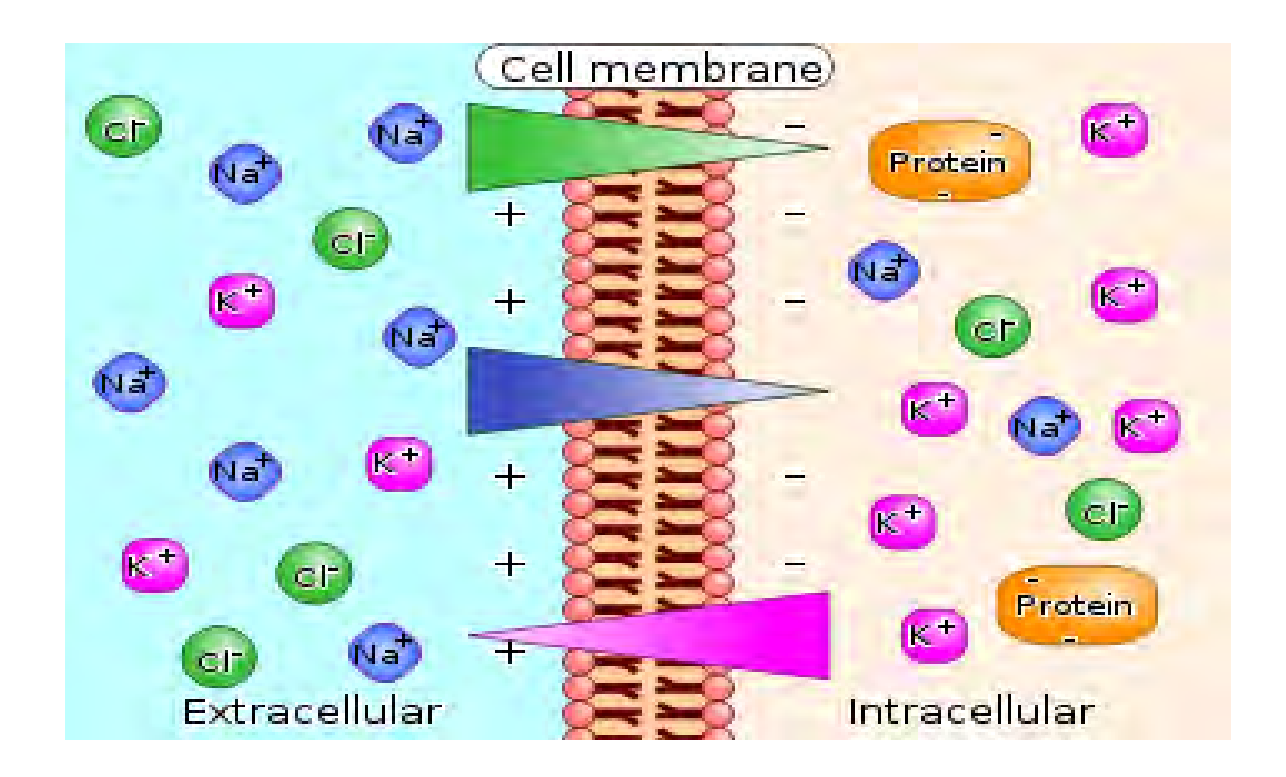
Le gradient de concentration: est la différence de concentration d'un composé chimique de part et d'autre d'une membrane.

le transport se fait du milieu riche en molécules vers le milieu pauvre jusqu'à équilibre des concentrations



Le gradient électrochimique

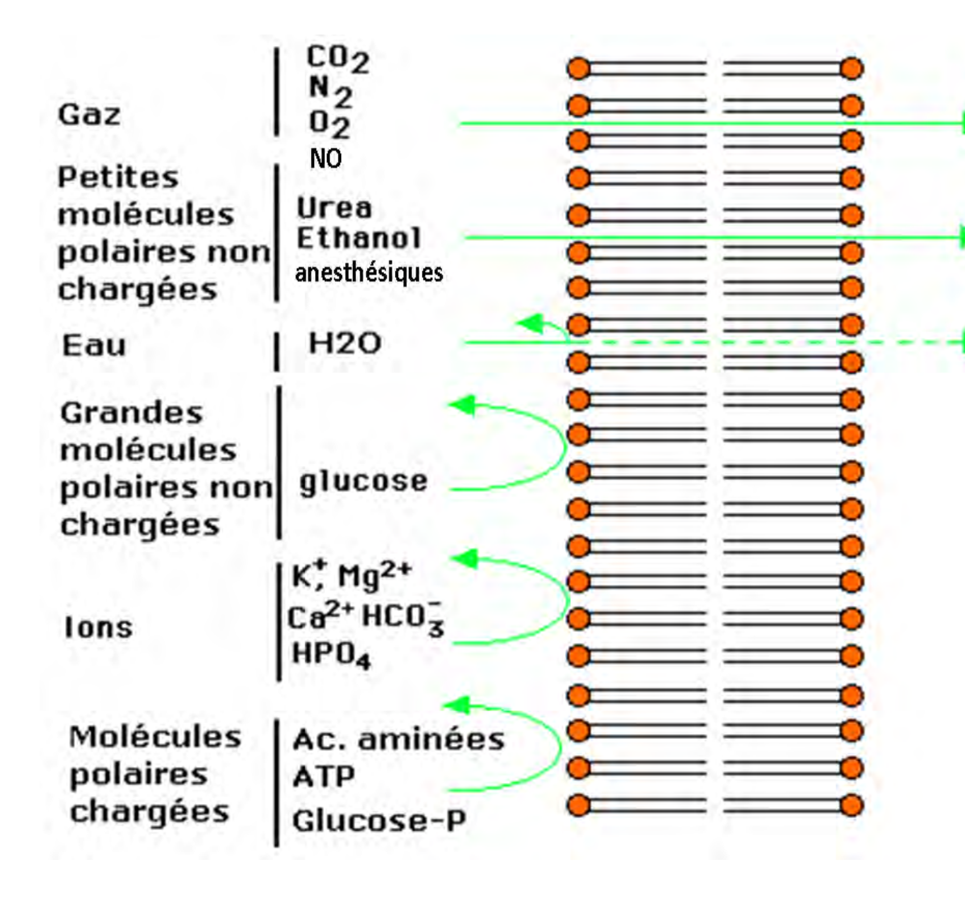
le gradient électrochimique est la différence de concentration et de charge électrique d'une substance ionique de part et d'autre d'une membrane



Objectif 3

Caractériser la diffusion simple et donner quelques exemples de molécules diffusibles

Caractéristiques de la diffusion simple



Transport à travers la phase lipidique

1- Conditionnée par la taille des molécule ; L' absence de charge électrique(apolaires) et le Coefficient de partition : degré de liposolubilité / degré d 'hydrosolubilité de la molécule à transporter .

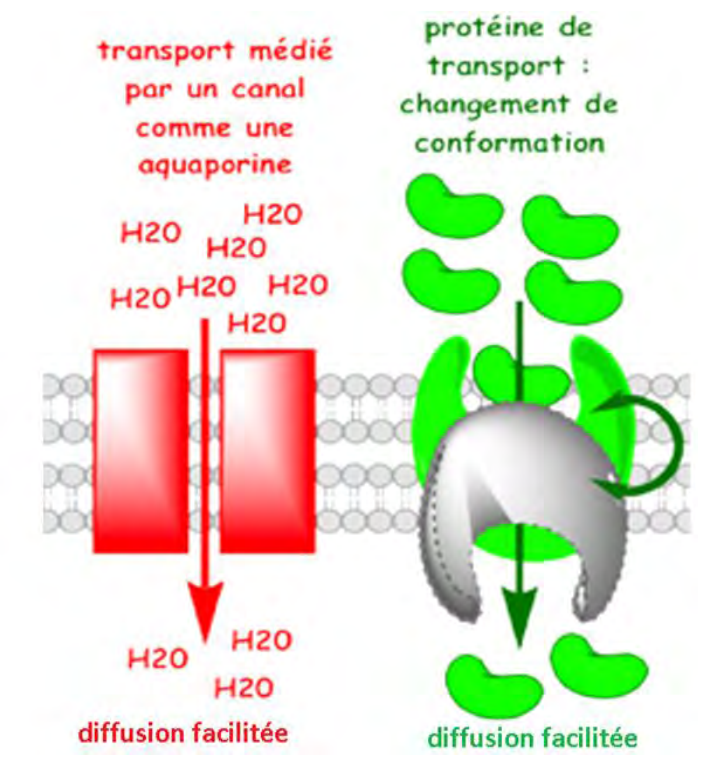
2- Soit les molécules lipophiles comme les stéroïdes ; les Gaz (NO ,CO2 ,N2 ,O2) ; les vitamines A, D, E, K soit des molécules hydrophiles(polaires) mais suffisamment petites (alcool , ,urée ,glycérol, benzène , stéroïdes , anesthésiques, hormones…)

3- Passage direct , lent à travers la bicouche jusqu'a atteindre l'équilibre . Mécanisme non spécifique

Objectif 4

Donner les caractéristiques de la diffusion facilitée et citer des exemples de molécules transportées.

Caractéristiques de la diffusion facilitée



1- Concerne les molécules polaires et de taille plus grande

2- Petites molécules chargés (ions) ou non (GLU , eau)

3- Transport des molécules dans un sens ou dans l'autre en fonction du gradient de concentration /ou du gradient électrochimique(pour les ions).

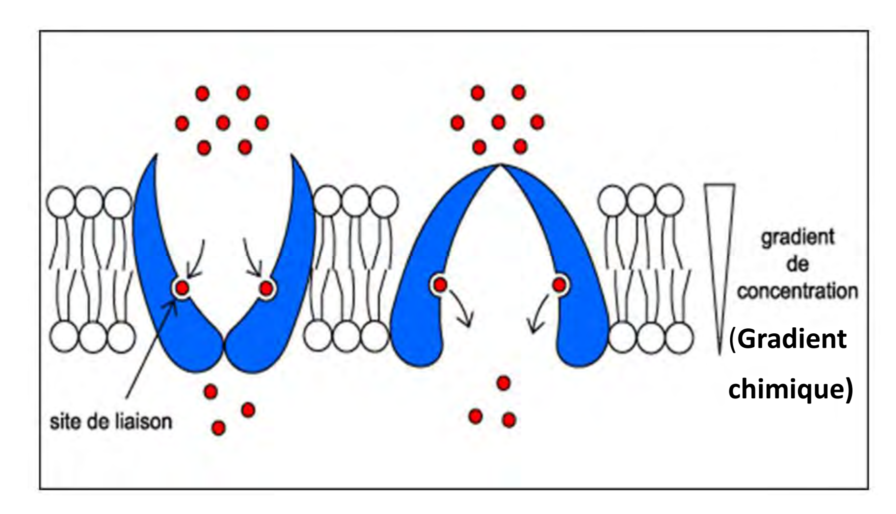
4- ions chargés (Na+ ,K+,Mg2+, Ca2+ H+, CL-,HCO3- ..) .
Les molécules hydrosolubles (oses , acides amines , protéines , nucléotides…..

5- Passage rapide à travers des glycoprotéines transmembranaires spécifiques (perméases , aquaporines , canaux ioniques et connexons)

Diffusion facilité par

des perméases

Caractéristiques des perméases passives



Transporteuse passive

1- Elles présentent des sites spécifiques pour la fixation d'une ou plusieurs molécules à transporter .

2- Elles sont douées d'allostérie (propriété de changer d'orientation au cours du transport)

3- Elles assurent le transport des sucres simples et des acides aminés

4- leur fonctionnement ne nécessite pas de l'énergie cellulaire

5- Elles peuvent être inhibées par compétition entre leurs ligands et des molécules analogues

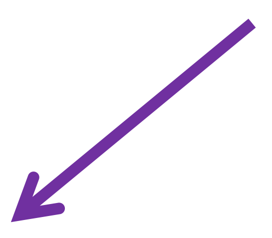
les Perméases et phénomène de saturation

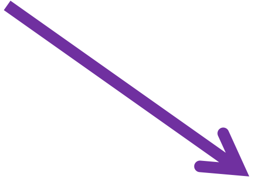


La courbe de transport d'une molécule par la perméase présente un plateau de saturation.

Les perméases passives uniport

(protéines porteuses uniport)





spécifiques au transport des oses(glucose, fructose, galactose).

Les perméases du glucose (GLUT) de GLUT1 jusqu'à GLUT 14 selon le type cellulaire

spécifiques au transport des acides aminés

Objectif 5

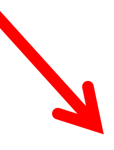
Décrire le mode d’utilisation du glucose dans quelques types cellulaires (l’érythrocyte, l’adipocyte et l’entérocyte).

Principales variétés des GLUT

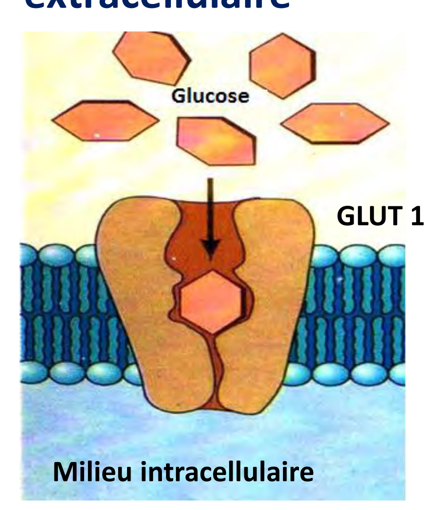
Type	Tissus /type cellulaire	Fonction
GLUT 1	ubiquitaire . érythrocyte , cerveau, endothélium	Transport de base du glucose(survie cellulaire)
GLUT 2	Cellules polarisées: Pole basal des entérocytes et cellules rénales, faces latérales des hépatocytes	Transport bidirectionnel du glucose: sortie vers la circulation Transport du fructose
GLUT4	Cellules Insulino- dépendantes: Adipocytes, muscle cardiaque et squelettique	Transport régulé du glucose(transport contrôlé par un signal hormonal)

Diffusion facilitée du glucose à travers GLUT1-GLUT2 et GLUT4



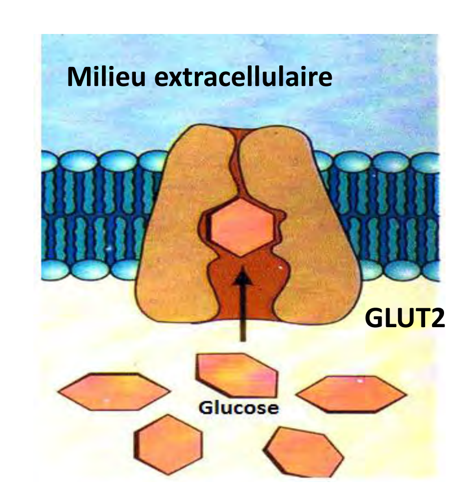


site spécifique orienté vers le milieu extracellulaire



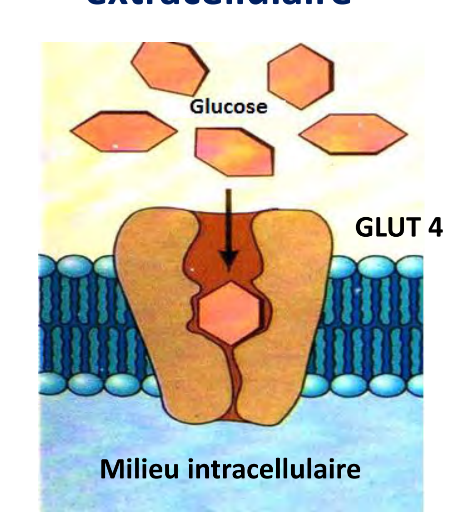
Entrée du Glucose dans les Erythrocytes

site spécifique orienté vers le milieu intracellulaire



Sortie du glucose des cellules vers la circulation : cas des cellules orientées

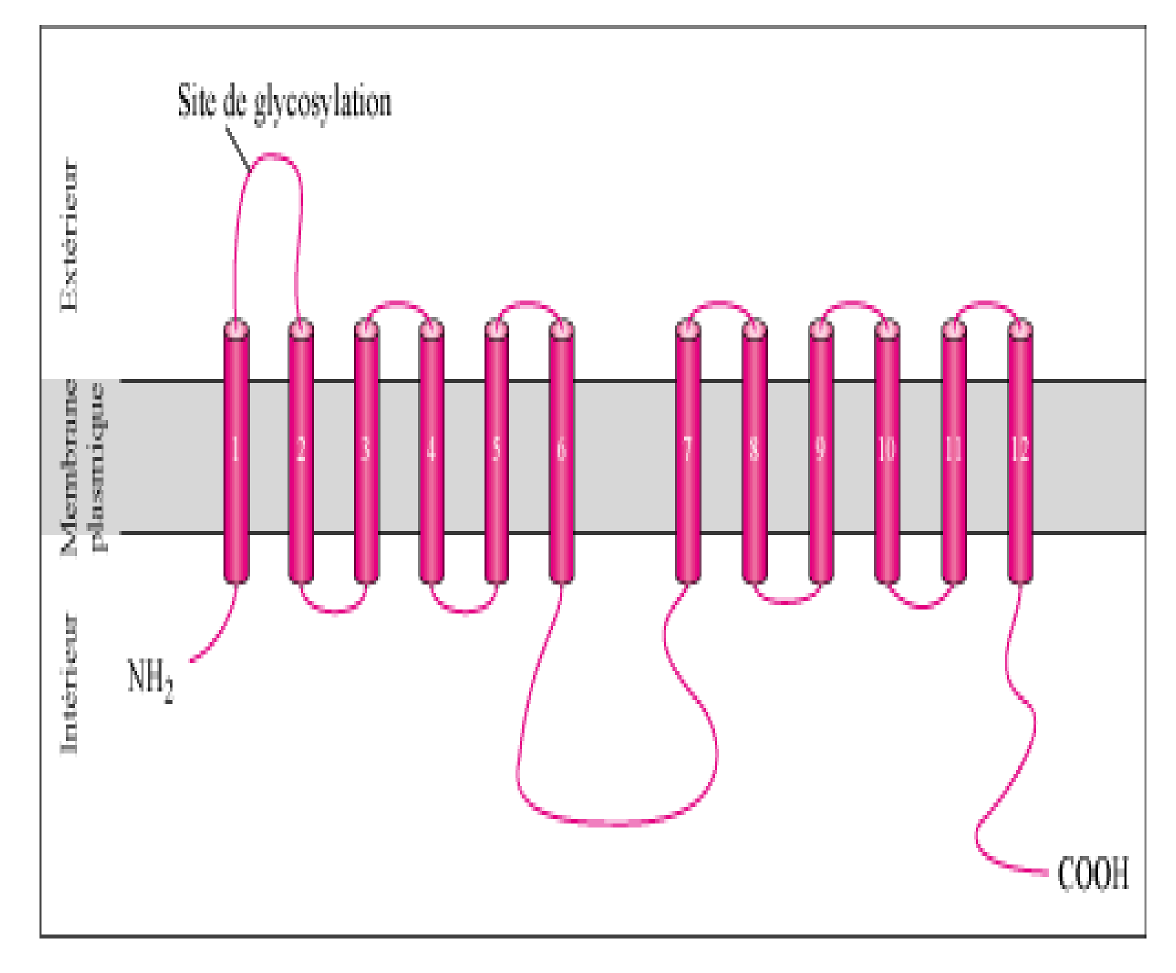
site spécifique orienté vers le milieu extracellulaire



Entrée du glucose (absorption) dans les adipocytes

Structure chimique d'une GLUT

La chaîne polypeptidique d'une GLUT est formée de 12 hélices α transmembranaires

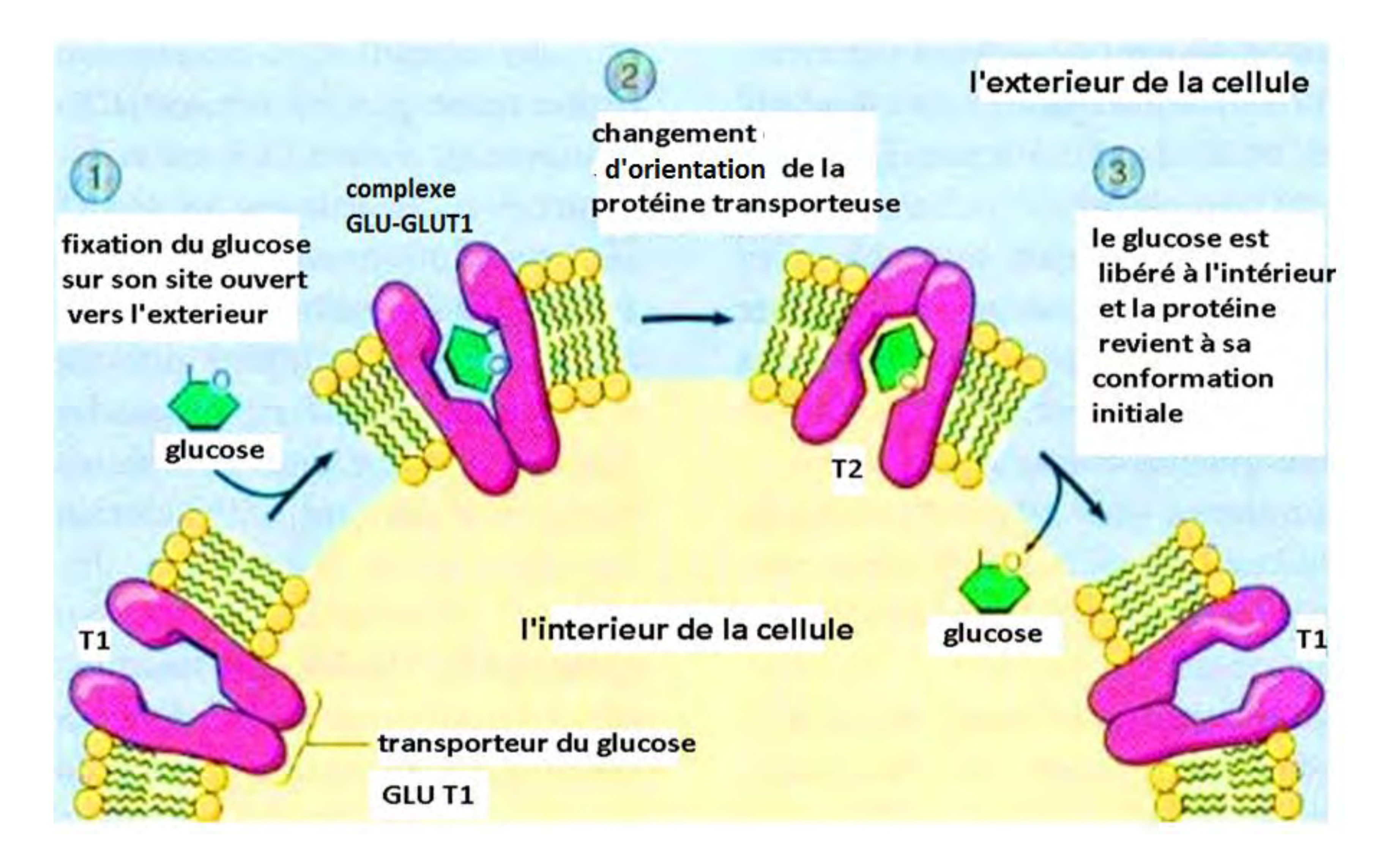


les mécanismes de transport du glucose différent selon le type cellulaire

Transport du glucose dans l'érythrocyte

Transport	Transport du GLU dans l'érythrocyte
Etapes	Fixation du glucose sur la perméase (GLUT 1)
	Formation du complexe glucose-GLUT 1
	Changement de d'orientation de GLUT 1; le glucose se retrouve vers la face hyaloplasmique
	Dissociation du complexe et libération du glucose dans le milieu intracellulaire
	Retour de GLUT 1 à sa position initiale
	Le nombre de GLUT1 libre est le facteur limitant de ce transport (transport contrôlé par le nombre de GLUT1)

Etapes du transport de glucose dans l'érythrocyte



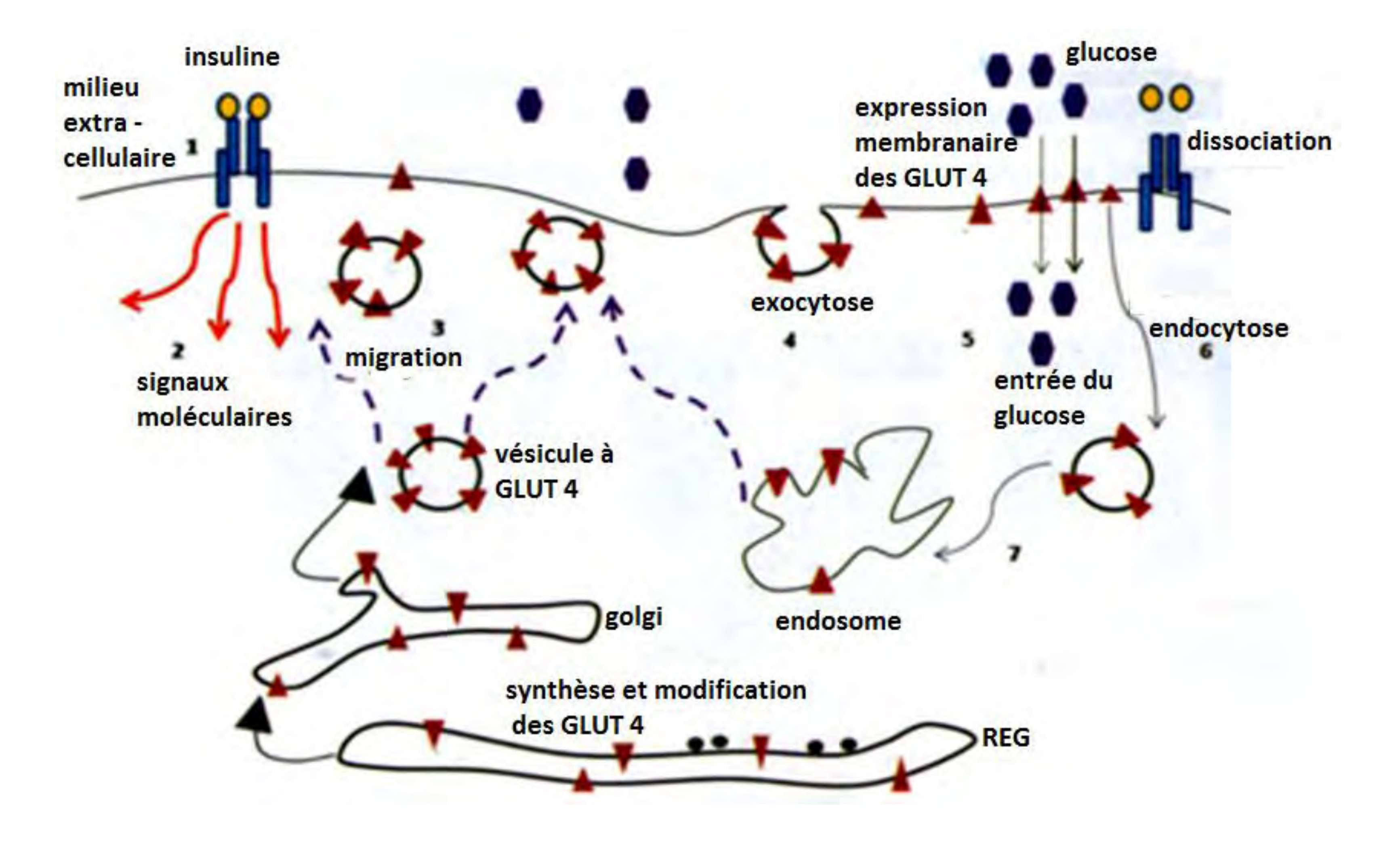
Transport du glucose dans l'adipocyte

Etapes de transport du glucose dans l'adipocyte

En cas d'hyperglycémie

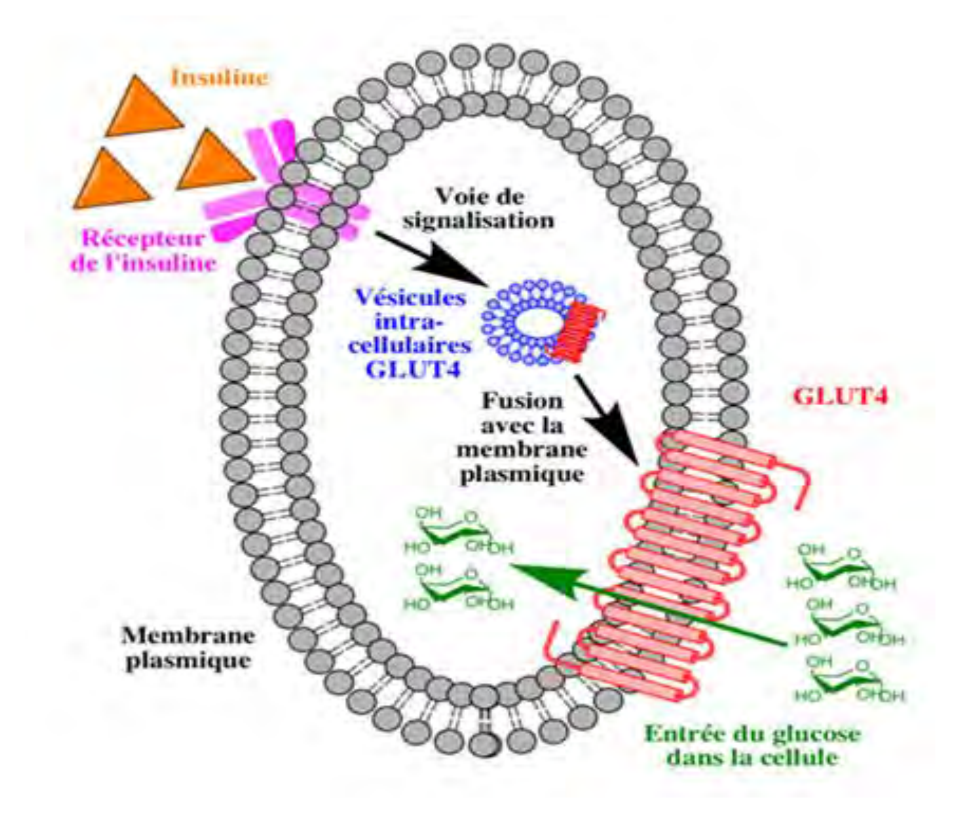
- **Libération de l'insuline par exocytose à partir des ilots de Langerhans**
- **Fixation de l'insuline sur ses récepteurs membranaires spécifiques au niveau des adipocytes**
- **Transmission du signal**
- **Translocation des GLUT 4 vers la membrane par exocytose**
- **Diffusion facilité du glucose dans les adipocytes**
- **En fin de stimulation , les perméases sont récupérées par endocytose**

Dans ce cas le signal hormonal est le facteur limitant de ce transport



les GluT4 interviennent dans le stockage du glucose dans les cellules (adipocytes, cellules Musculaires squelettiques et cardiaques).

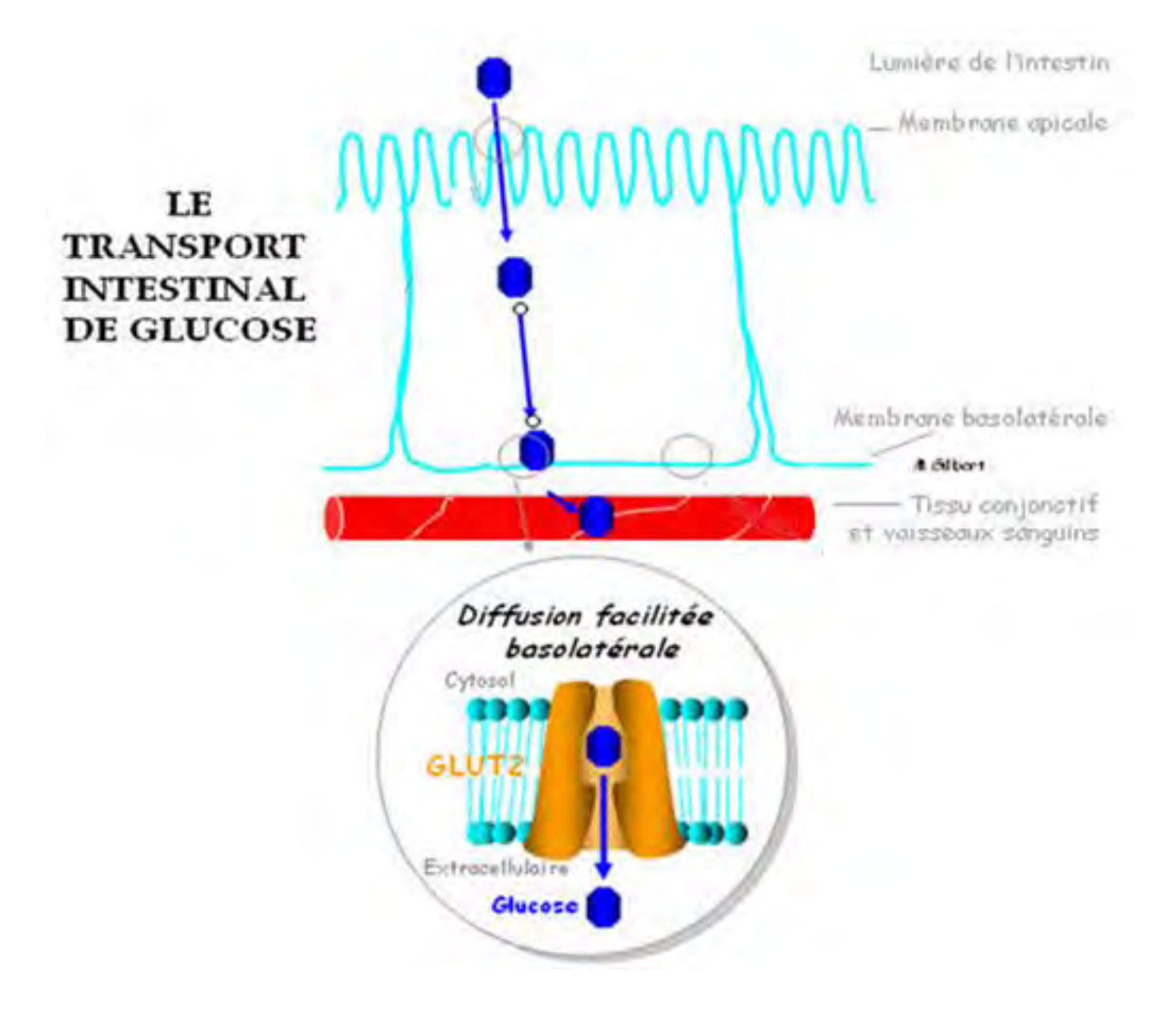
Mécanisme de la stimulation du transport de glucose par l'insuline



L'expression des GLUT 4 est insulino- dépendante dans l'adipocyte et la cellule musculaire

Transport basal (diffusion basale) du glucose dans la cellule intestinale

transport du glucose dans la cellule intestinale



Le glucose traverse l'entérocyte au pôle basal pour passer dans la circulation sanguine à l'aide de la GLUT 2

Diffusion facilitée par

les canaux de l'eau (aquaporines)

Les aquaporines : sont des glycoprotéines transmembranaires, poreuses(canaux) spécifiques du transport de l'eau

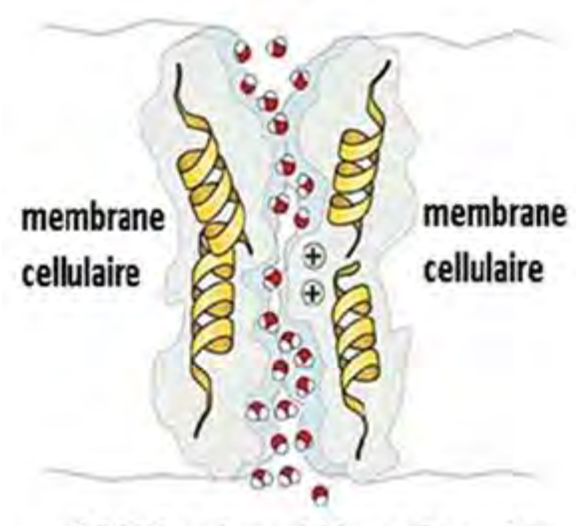
13 aquaporines sont présentes chez les mammifères:

AQP O, AQP1……….AQP 12

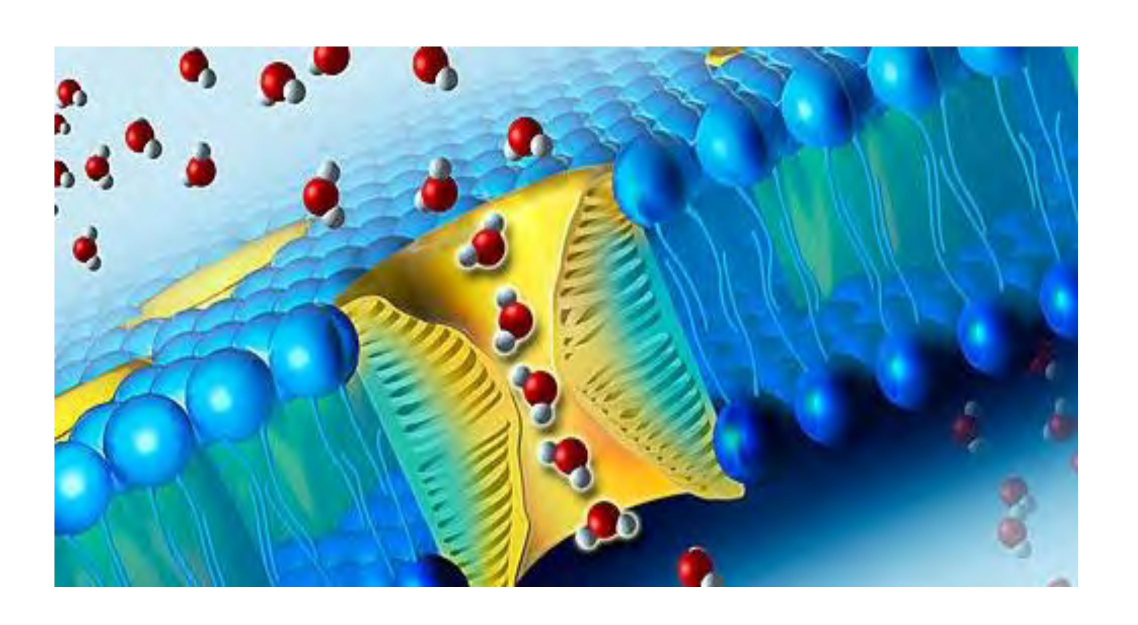
On cite la distribution tissulaire de quelques AQP

Type d'aquaporine	Localisation principale
AQP1	érythrocytes, tubules rénaux, coeur, rein, muscle squelettique, foie, pancréas, ...
AQP2	Rein (tube collecteur)
AQP3	Erythrocytes , rein, appareil gastro-intestinal, poumon, vessie
AQP4	Cerveau, œil, rein, poumon, intestin

canal d'eau



l'AQP est un tétramère. les monomères s'organisent pour former un canal permettant le passage de l'eau

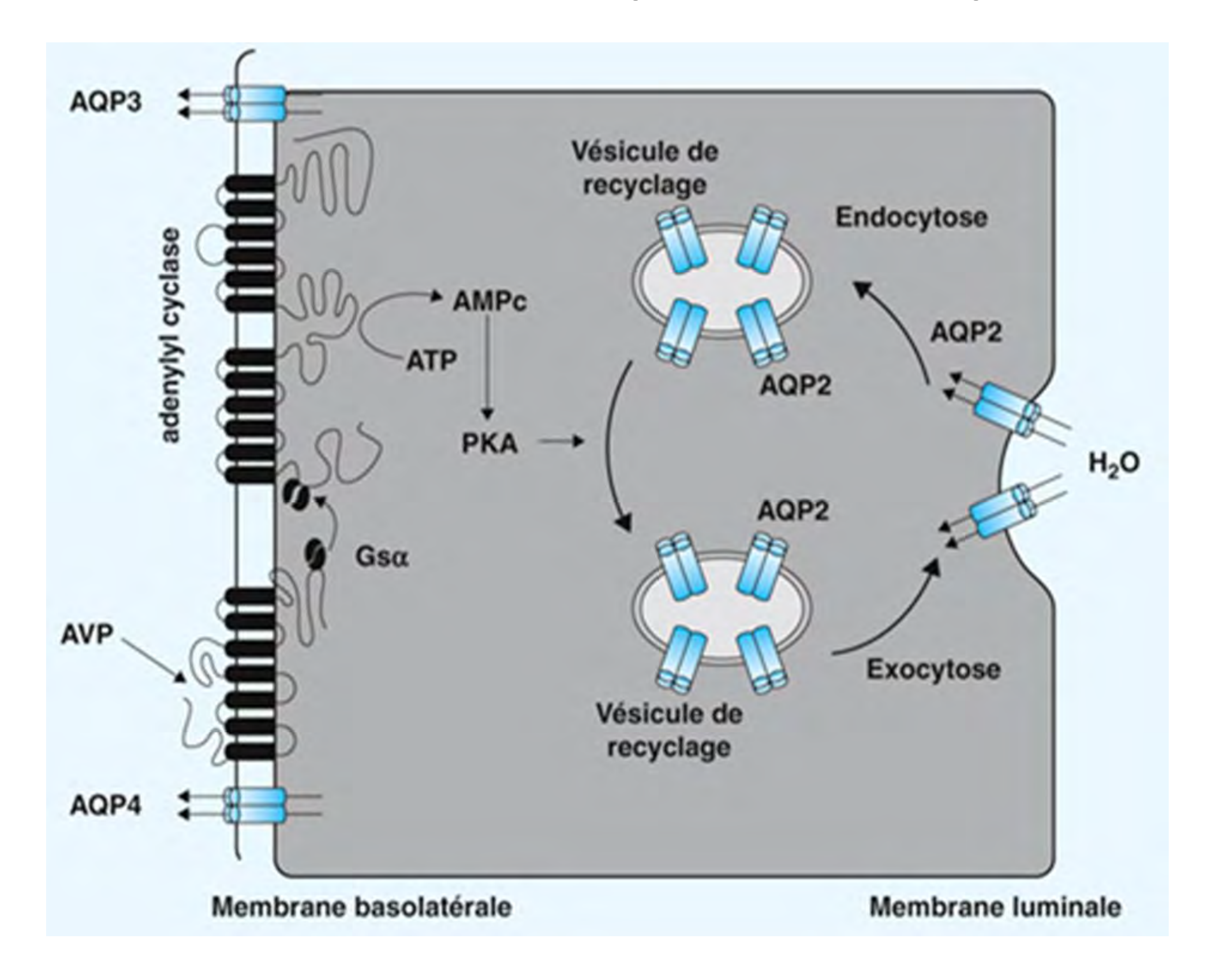


Le diamètre du pore permet le passage des molécules d'eau une à une à la manière d'un sablier

Transport	Transport de l'eau dans la cellule rénale
Etapes	Fixation de la vasopressine (ADH) sur son récepteur spécifique
	Transmission du signal
	Translocation des canaux de l'eau (ex : AQP 2) vers la membrane plasmique par exocytose
	Entrée de l'eau dans la cellule rénale
	A la fin de la stimulation les AQP sont récupérées par endocytose
	Dans ce cas le signal hormonal est le facteur limitant de ce transport

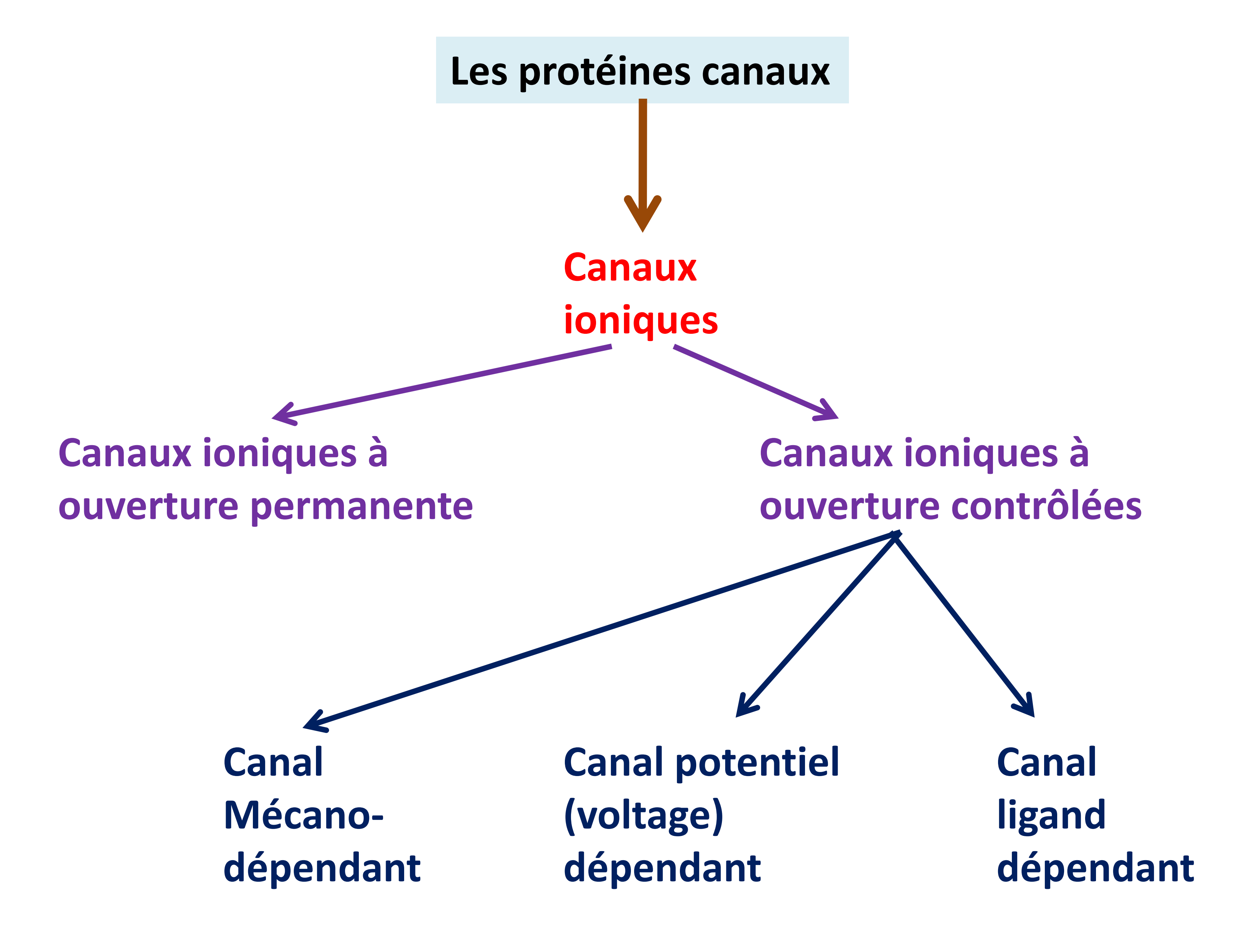
Transport de l’eau dans la cellule rénale

En présence d’AVP, L’AQP 2 transporte de l’eau après exocytose . En absence d'AVP, l'AQP 2 est internalisée et la membrane apicale devient imperméable à l'eau



Diffusion facilitée par

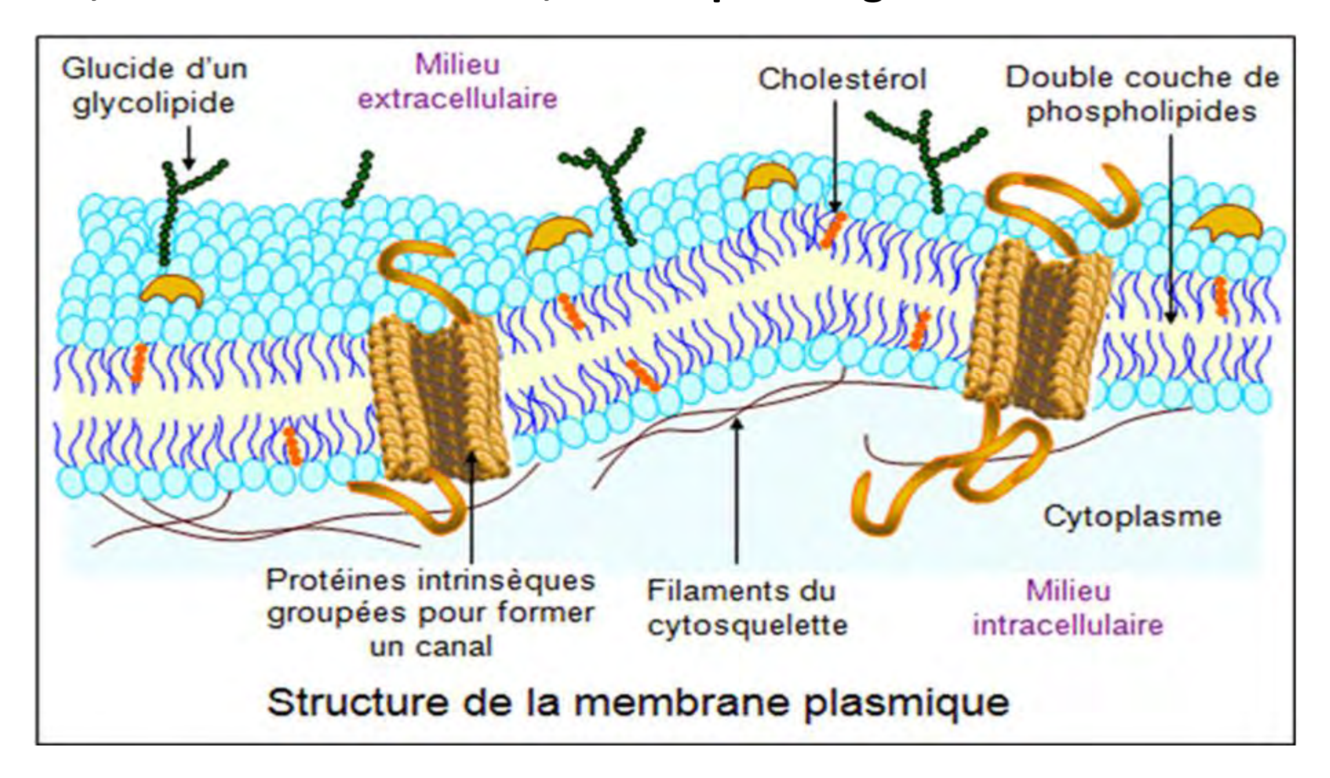
les canaux ioniques


Les protéines canaux
Canaux ioniques
Canaux ioniques à ouverture permanente
Canaux ioniques à ouverture contrôlées
Canal Mécano-dépendant
Canal potentiel (voltage) dépendant
Canal ligand dépendant

Définition

Les canaux ioniques sont des complexes glycoprotéiques transmembranaires (protéines poreuses , multimériques) .Ils sont responsables du transport (entrée ou sortie) très rapide d'ions inorganiques des cellules en fonction du gradient électrochimique.

Ils possèdent un rôle central dans la physiologie des cellules excitables comme les neurones, cellules musculaires , cardiaques et glandulaires



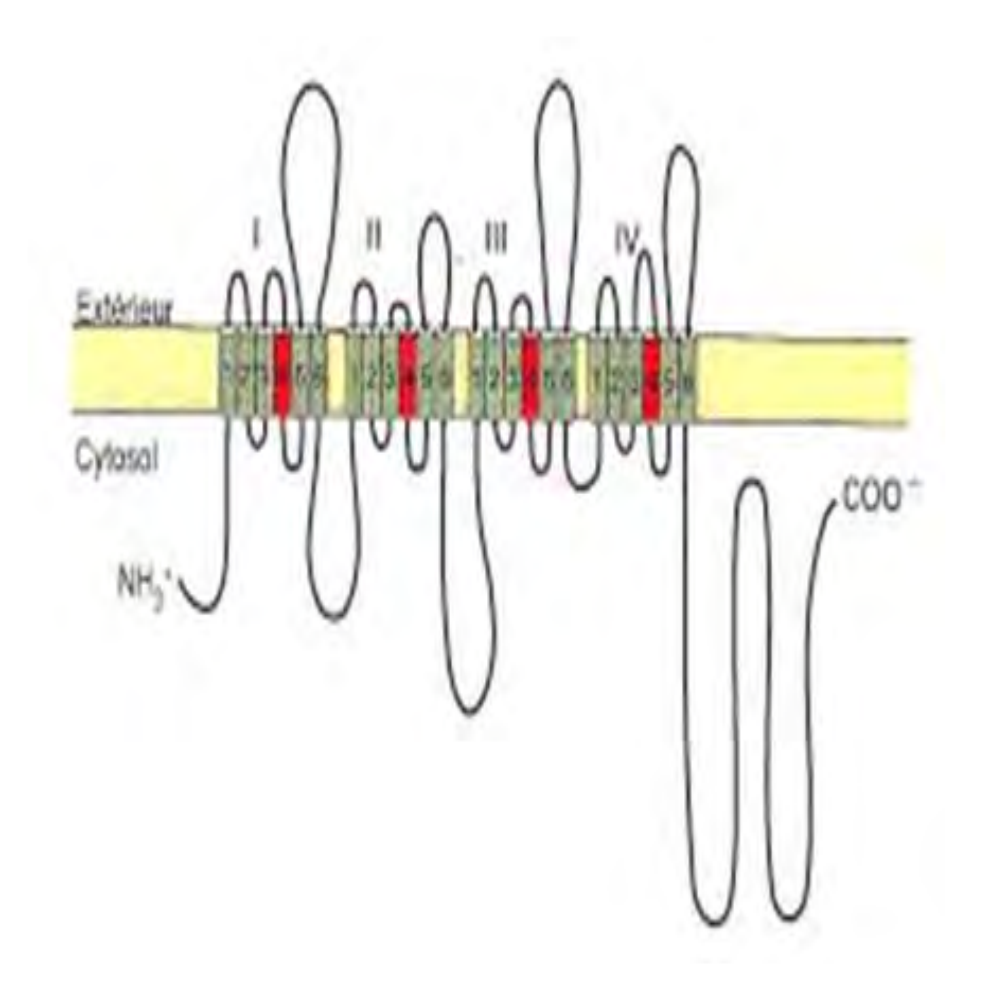
Structure de la membrane plasmique

Diffusion facilitée par

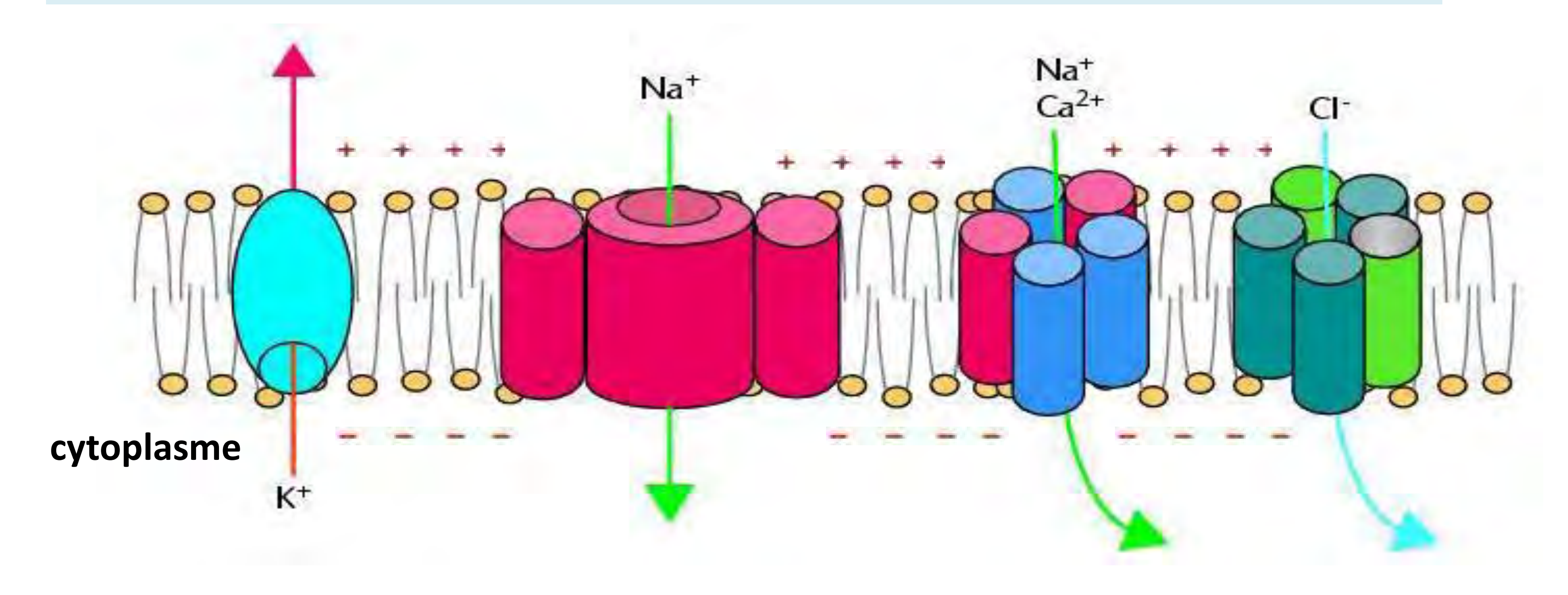
canaux ioniques potentiel-dépendants

Structure des canaux potentiel-dépendants

Ils possèdent plusieurs domaines transmembranaires dont chaque domaine est composé de 6 hélices.



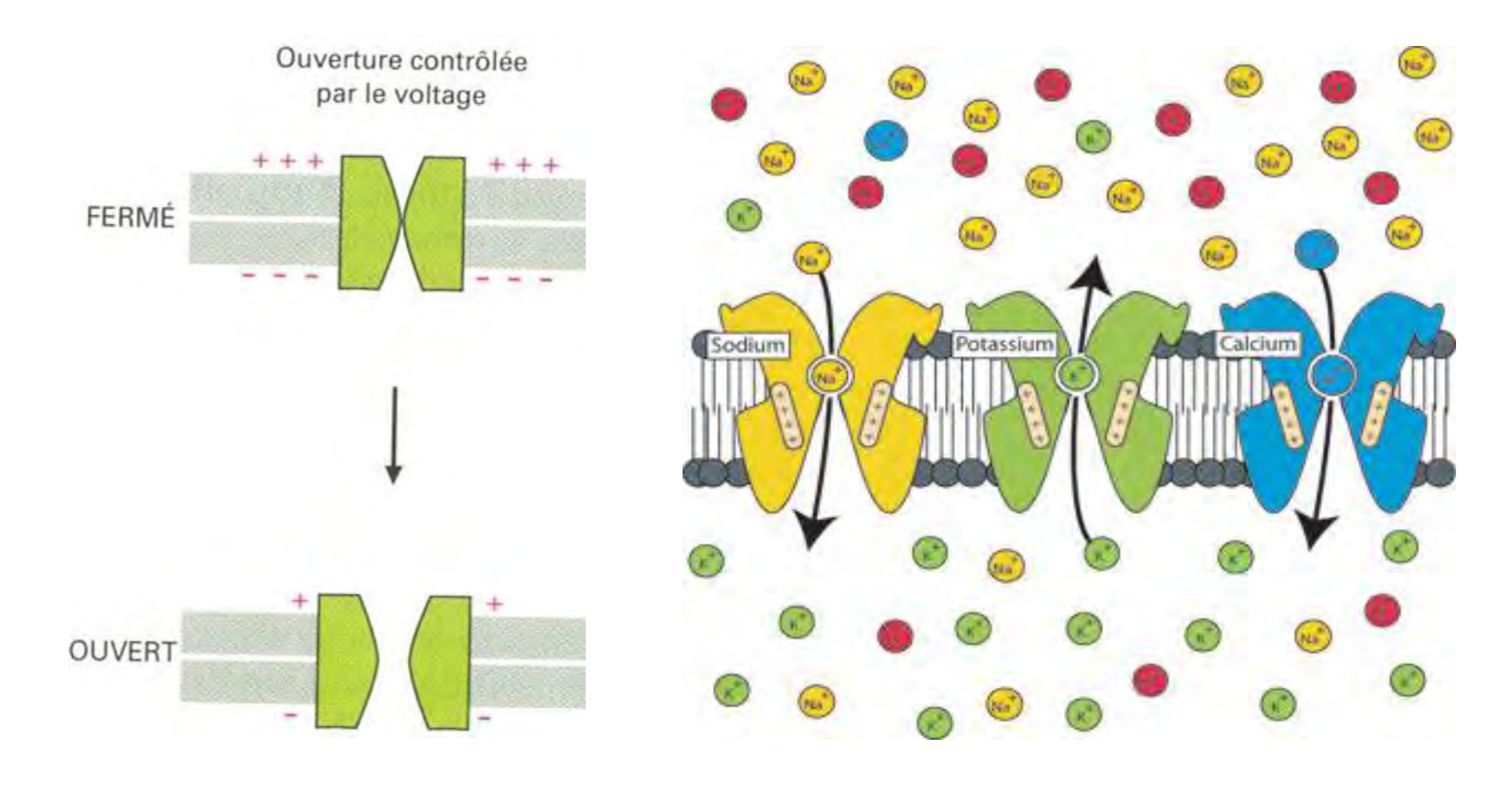
Représentation schématique de quelques canaux ioniques.



Ils sont sélectifs:

- **canaux Na+ , canaux K+ et canaux Ca2+ des nerfs , des muscles et cellules glandulaires**
- **canaux CL- des cellules intestinales**

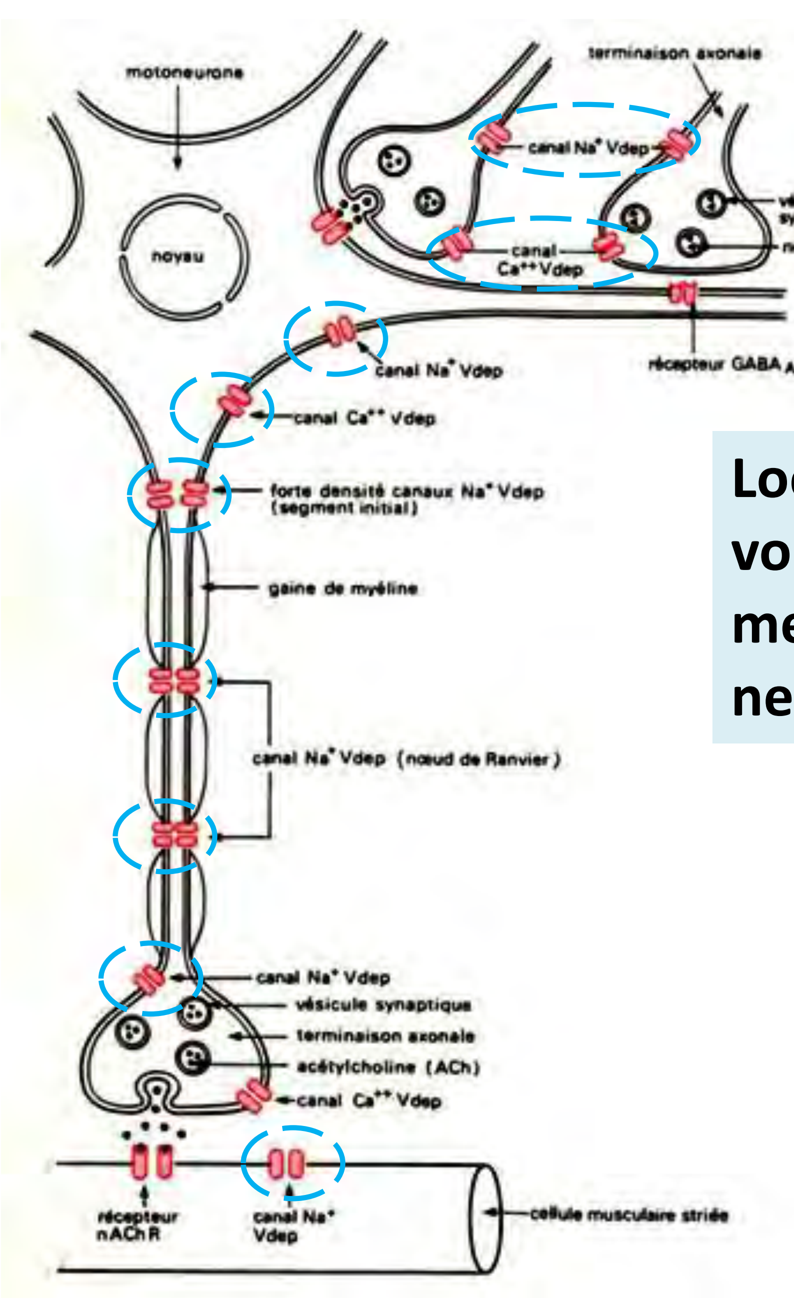
Le passage des ions par les canaux suit le gradient électrochimique spécifique à chaque ion



La répartition ionique à l'intérieur et extérieur des cellules

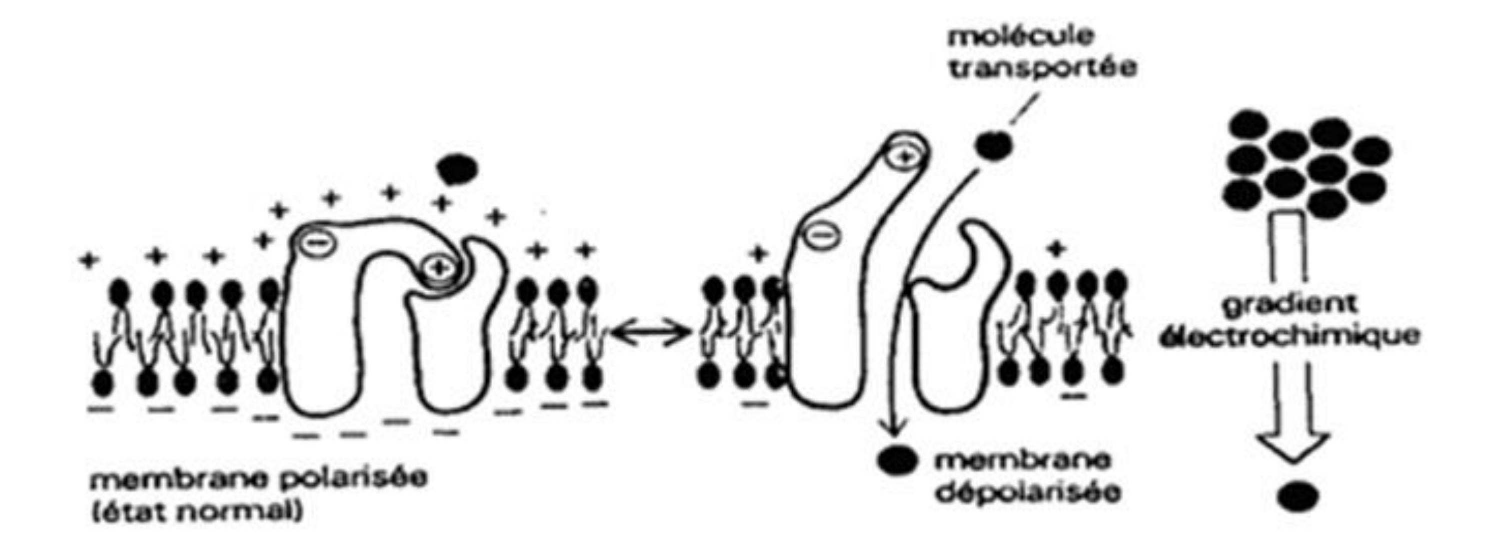
Cette répartition ionique inégale est expliquée par une perméabilité sélective de la membrane vis-à-vis des ions Na+, K+ et Cl- à travers les canaux ioniques qui font entrer les ions Na+ ,Ca2+ et Cl- et font sortir les ion K+ selon leur gradient électrochimique .

	Intracel. (mM)	Extracel.(mM)
Na^{+}	5 - 15	145
K^{+}	140	5
Mg^{2+}	0,5	1 -2
Ca^{2+}	0,0001	1 - 2
Cl^{-}	5 -15	110



Localisation des canaux ioniques voltage /potentiel dépendants de la membrane plasmique des cellules nerveuses et cellule musculaire

Fonctionnement du canal potentiel dépendant



1 - stimulation

2- Dépolarisation et variation du potentiel membranaire

4 - Ouverture du canal ionique potentiel- dépendant

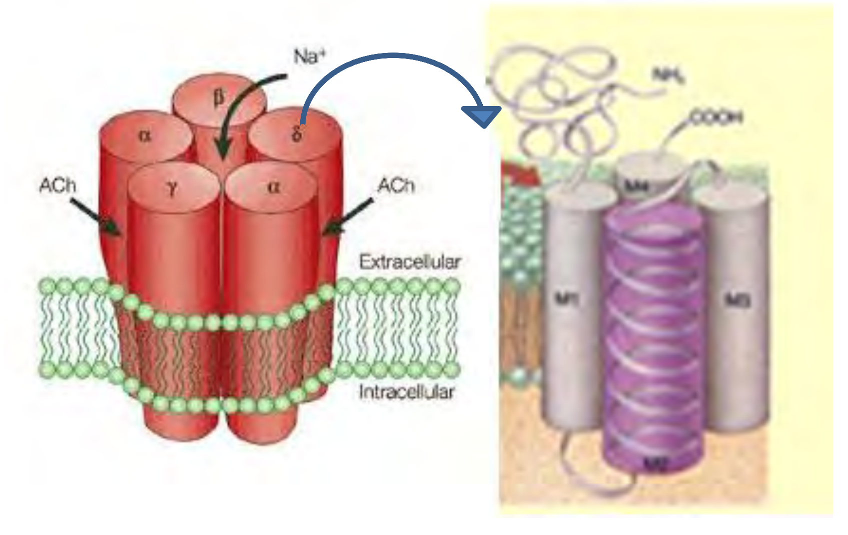
5 - Entrée ou sortie d'ions

diffusion facilitée par

canaux ioniques ligand-dépendants

Structure des canaux ligand - dépendants

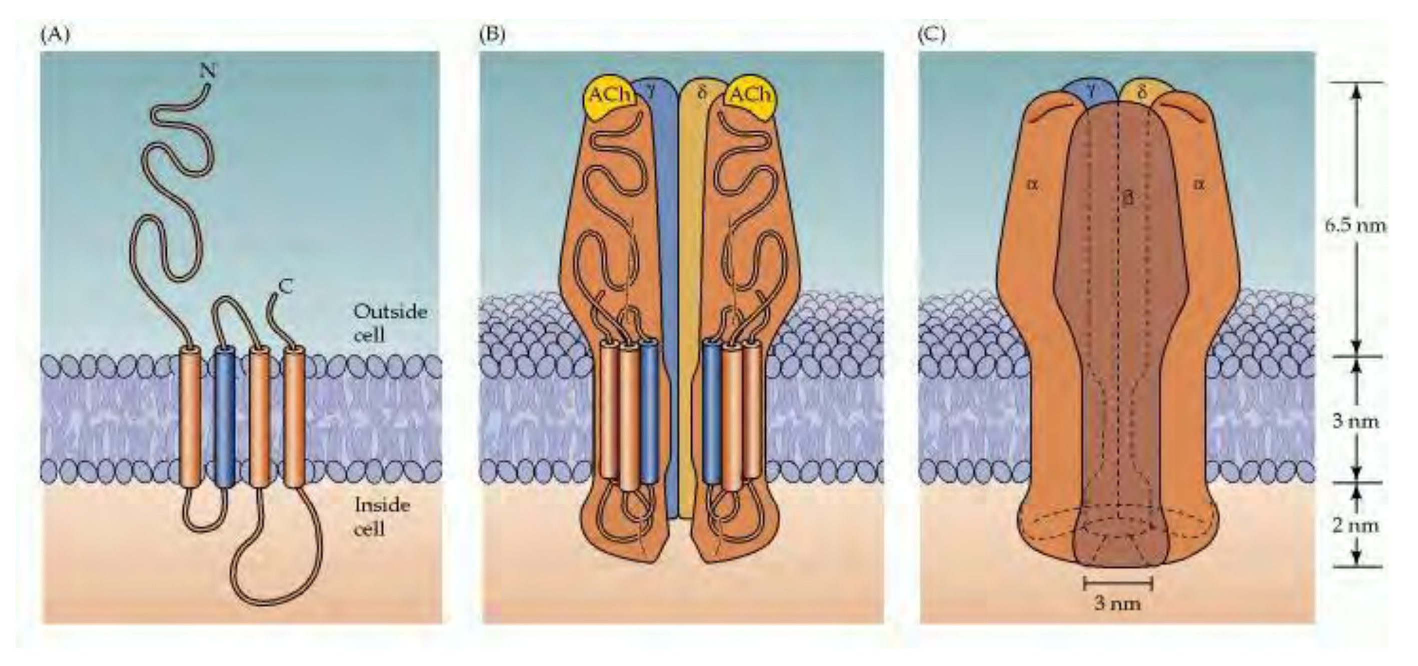
le **Canal ionique ligand dépendant**: est un complexe glycoprotéique transmembranaire dont l'ouverture dépend de la fixation d'un ligand externe ou interne à son niveau .



Il possède plusieurs monomères transmembranaires
dont chaque monomère est composé de plusieurs hélices α



Architecture moléculaire du récepteur de l'acetylcholine



Le récepteur de l''acetyl choline (récepteur nicotinique) est composé de plusieurs monomères transmembranaires dont chaque monomère est formé de 4 hélices α

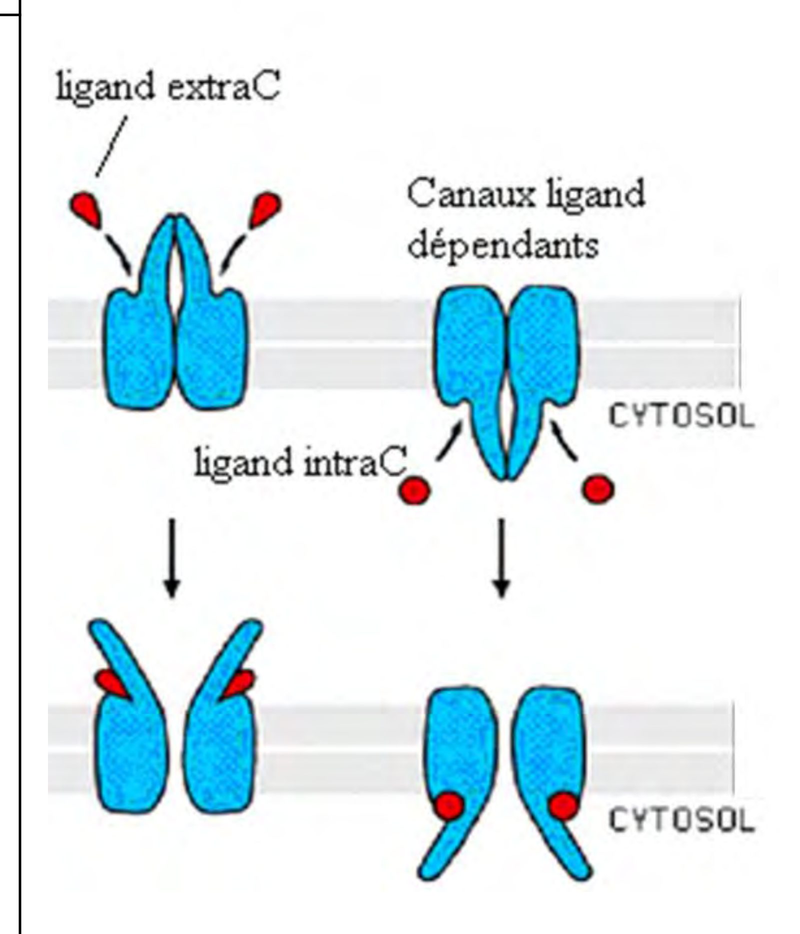
Canaux ioniques ligand -dépendants (récepteurs canaux)

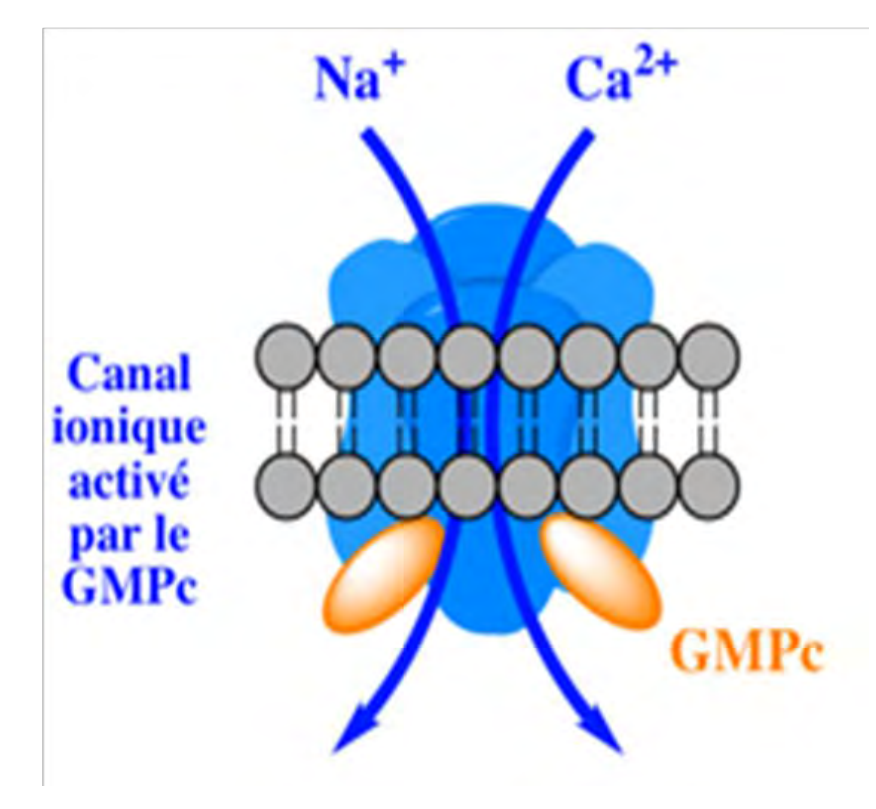
Ils sont sélectifs:

- canaux Na+ des muscles ; canaux CL- des nerfs

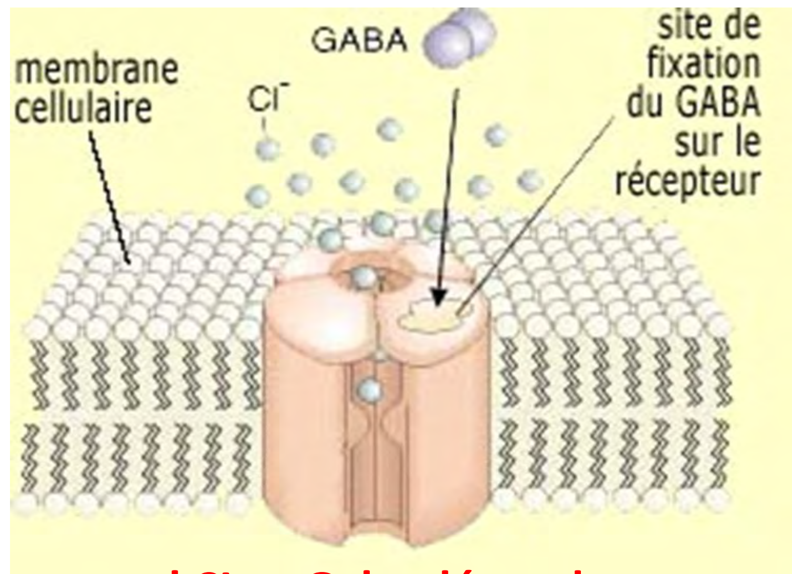
Ils permettent le transport des ions par leur fixation à un ligand:
- externe (neurotransmetteur :Ach ;GABA..)
- interne (Ca2+; AMPc ; GMPc ; ATP; protéine G…)

ils permettent un transport très rapide des ions inorganiques selon leur gradient électrochimique et dans les 2 sens.

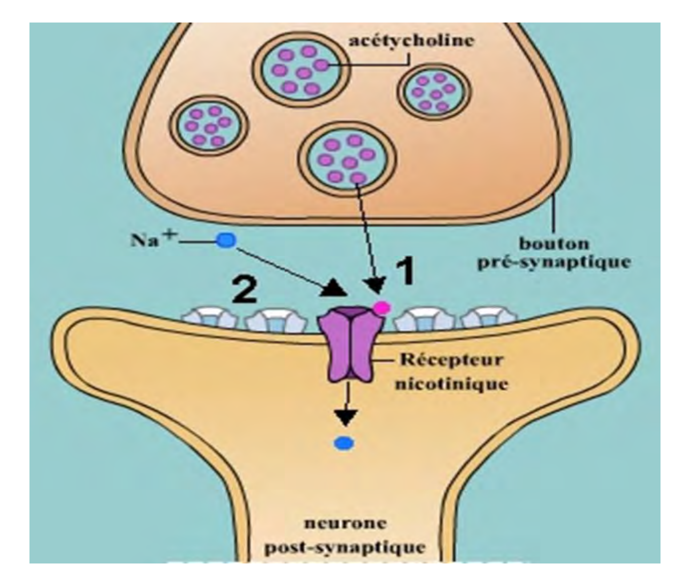




Canal Na+ - Ca++ , GMPc dépendant



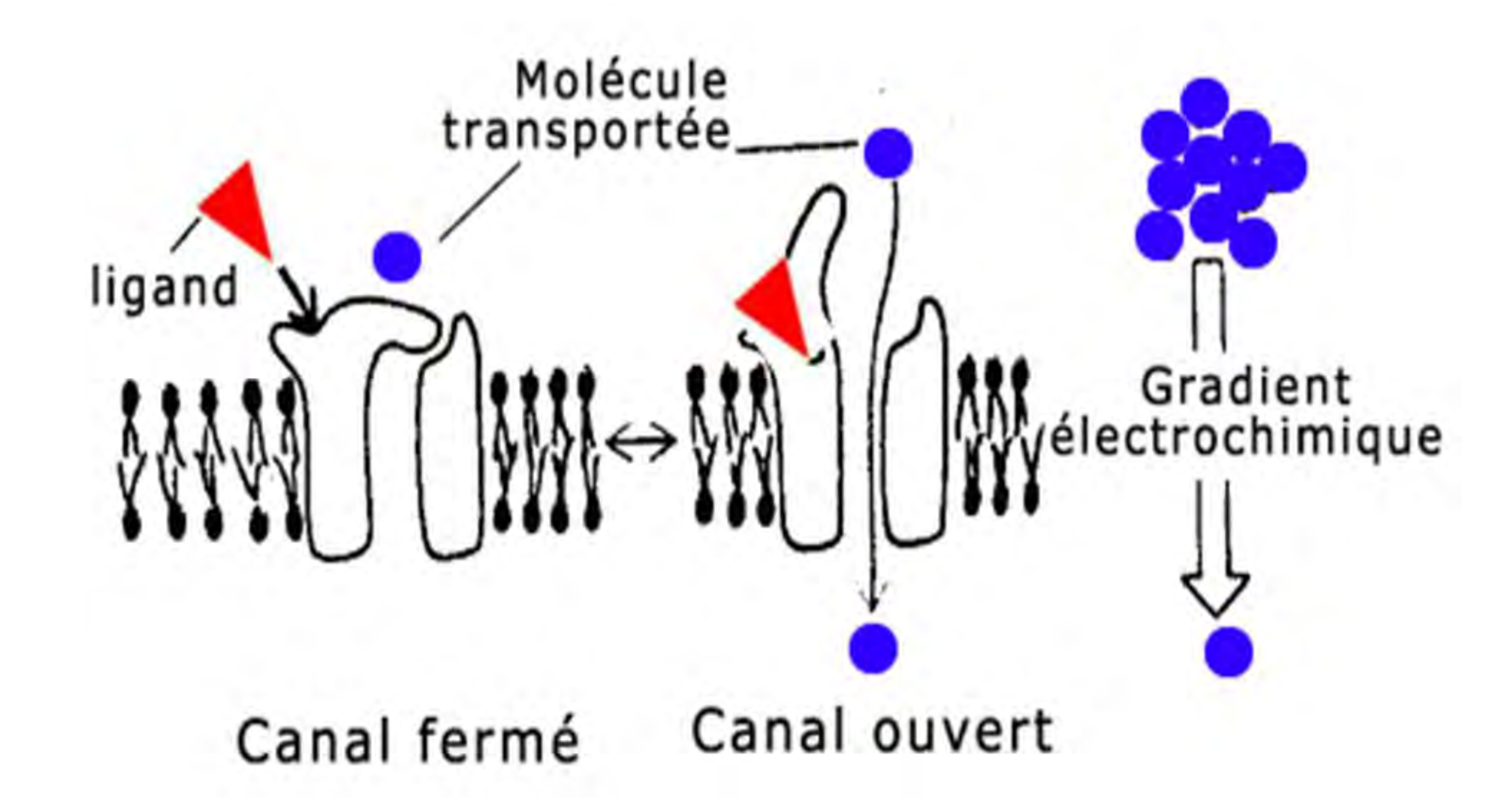
canal CL- , Gaba dépendant



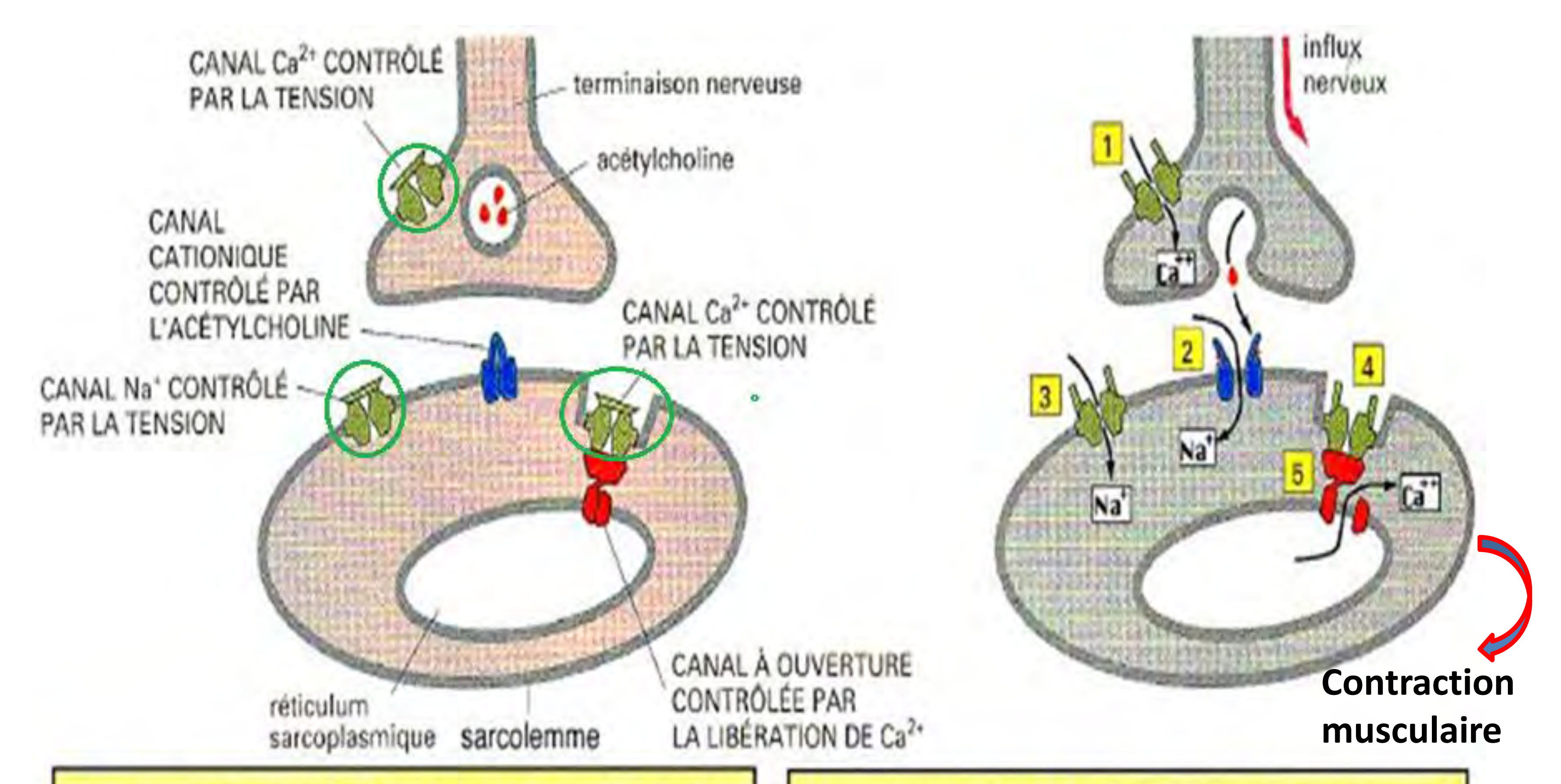
Canal Na+ , Ach dépendant

Ach = acétyl choline

Fonctionnement du canal ligand-dépendant

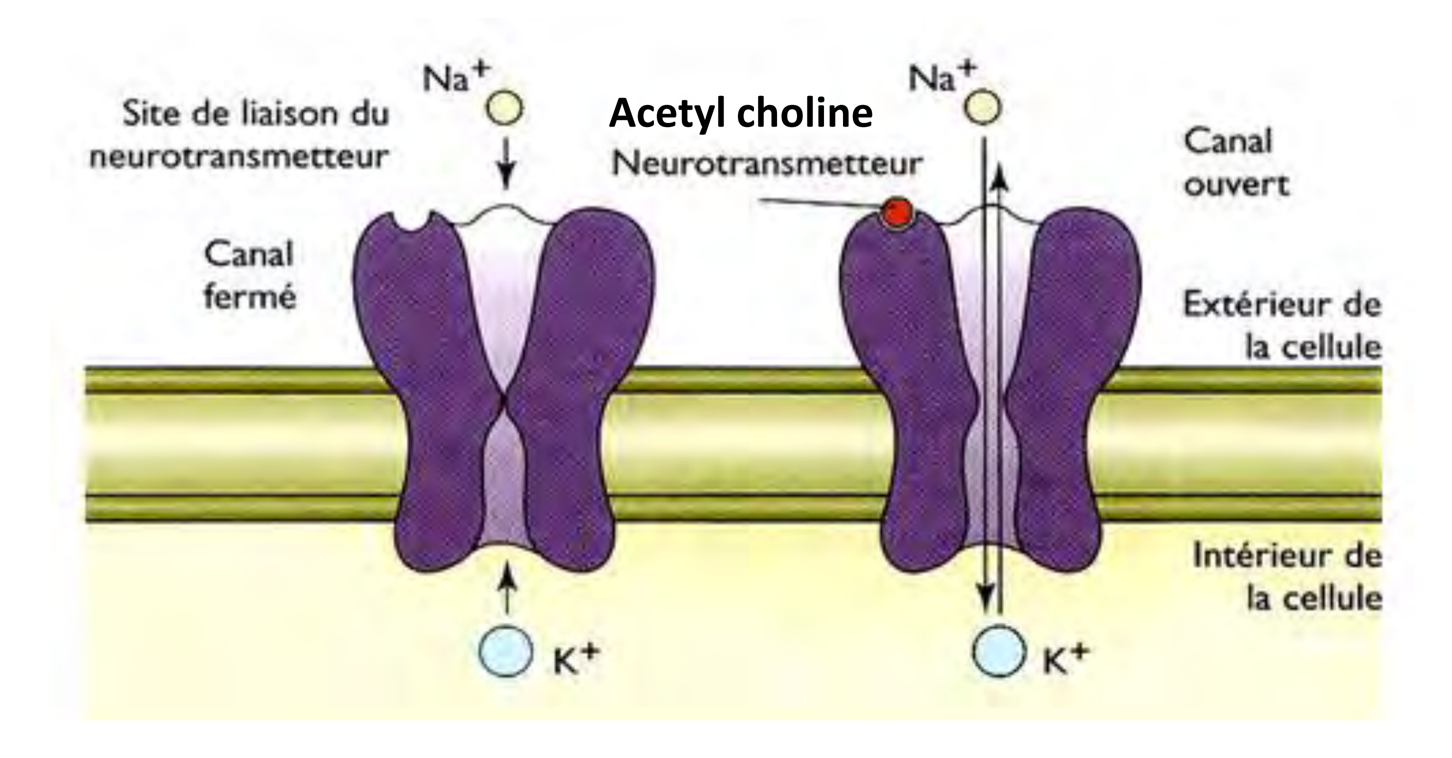


Localisation et mode d'activation des canaux potentiel dépendants et ligand dépendants dans la jonction neuro musculaire



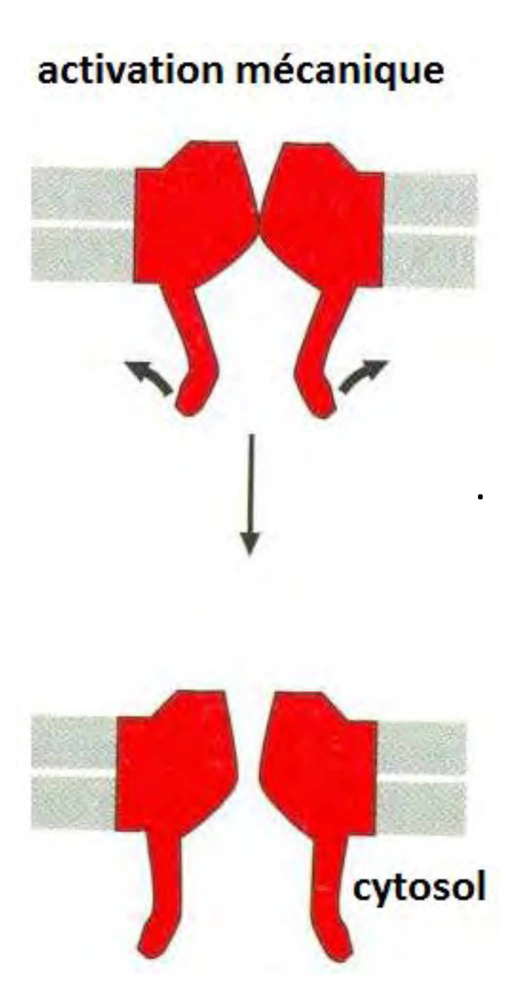
avant arrivée de l'influx nerveux **après arrivée de l'influx nerveux**

Mode d’activation du récepteur de l’acetylcholine



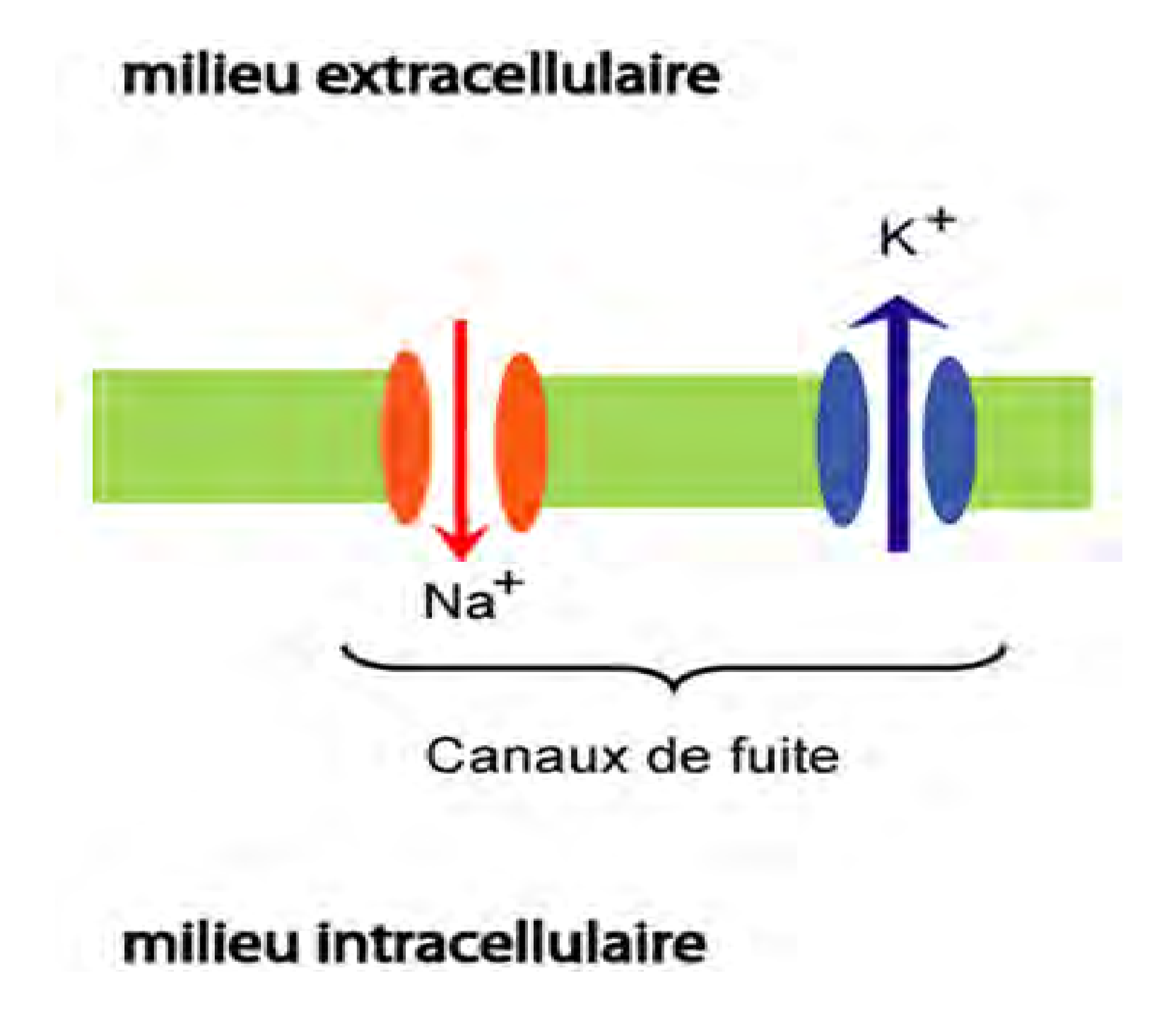
La fixation de L'Ach sur son récepteur ouvre un canal à Na+ et dépolarise localement la membrane ce qui induit l'ouverture des canaux voltage dépendants d'où propagation de la dépolarisation . Cette dernière provoque la libération du Ca2+ stocké dans le réticulum sarcoplasmique ce qui permet la contraction musculaire.

Les canaux mécano dépendants



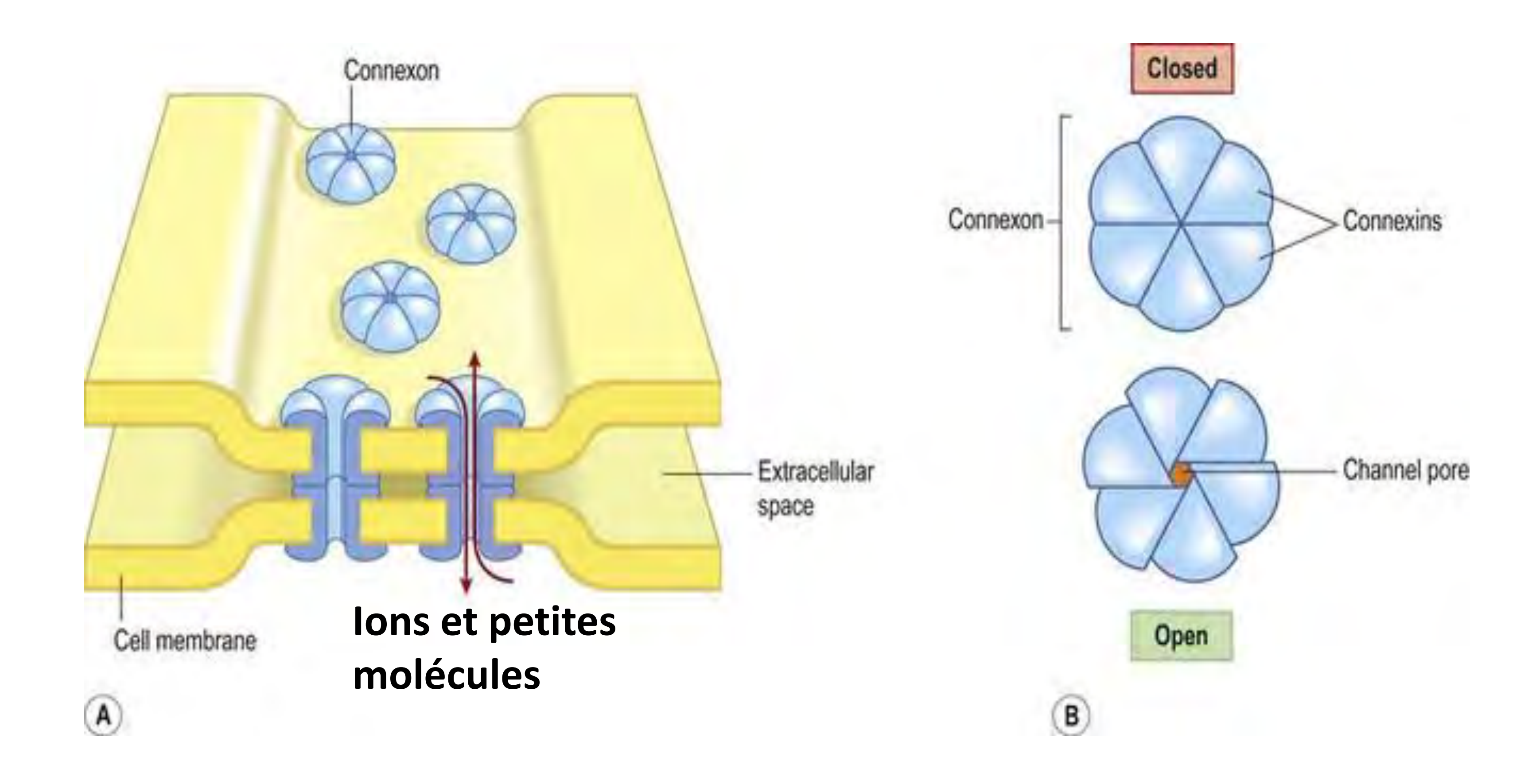
Ces canaux sont présents dans le cerveau et l'oreille interne et leur ouverture est induite par un stimulus mécanique

Certains canaux présents dans le système nerveux central sont appelés canaux de fuite car ils sont ouverts en permanence



Autres types de protéines canaux

les connexons de la jonction Gap assurent des échanges intercellulaires (voir jonctions)

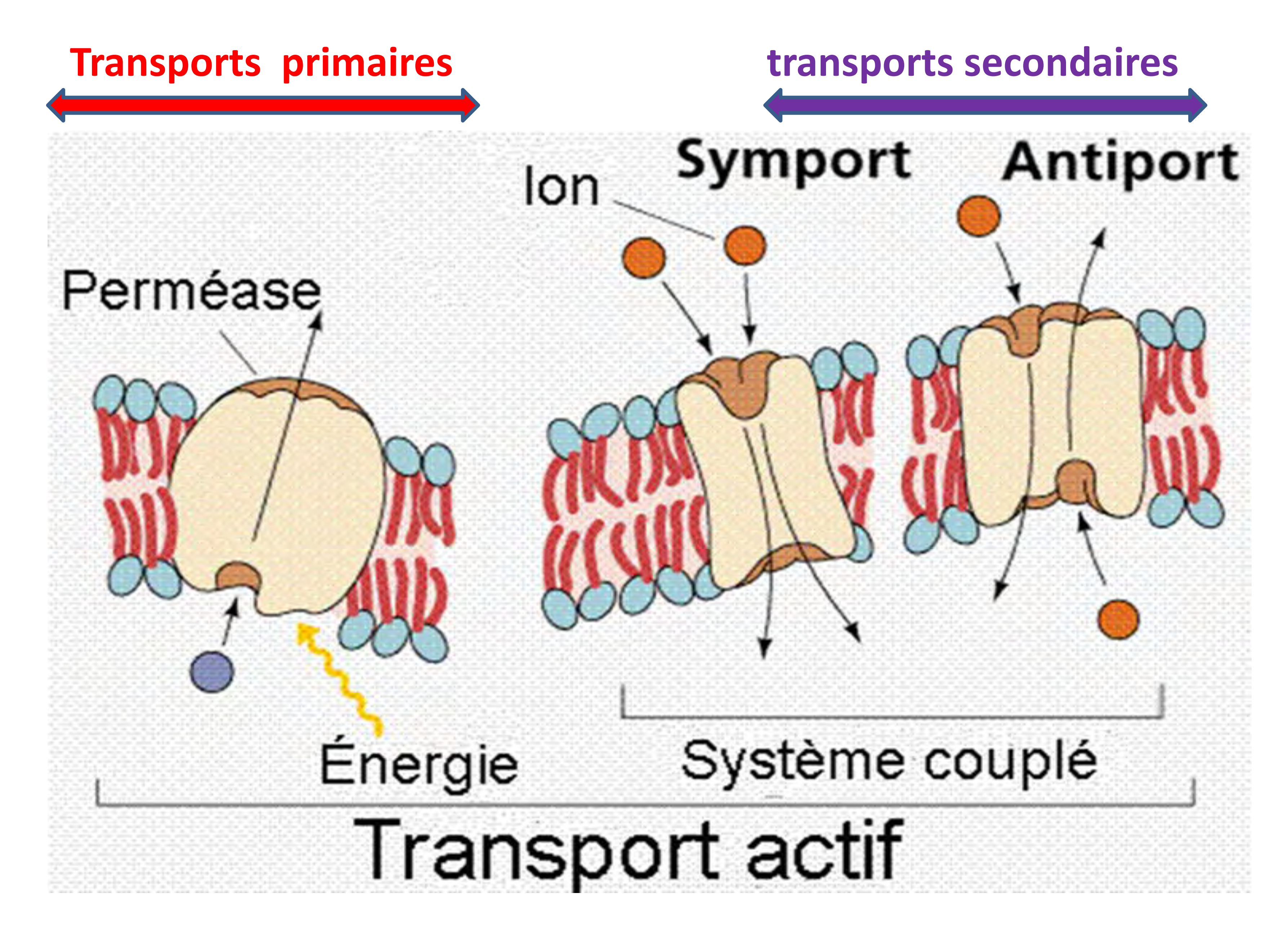


Transports perméatifs actifs

Objectif 6

Indiquer les caractéristiques des transports perméatifs actifs et décrire leurs mécanismes.

Transports	Transports actifs (primaires et secondaires)
Caractéristiques	Désignent le passage d'un ion ou d'une molécule à travers la membrane avec apport d'énergie d'origine cellulaire (ATP) / ou utilisation d' un gradient électrochimique d'un ion
	Déplacement contre le gradient de concentration /gradient électrochimique de la molécule à transporter


Transports primaires
transports secondaires
Ion
Symport
Antiport
Perméase
Énergie
Système couplé
Transport actif

Transport actif primaire

Ex: pompe Na^+/K^+ ATPase

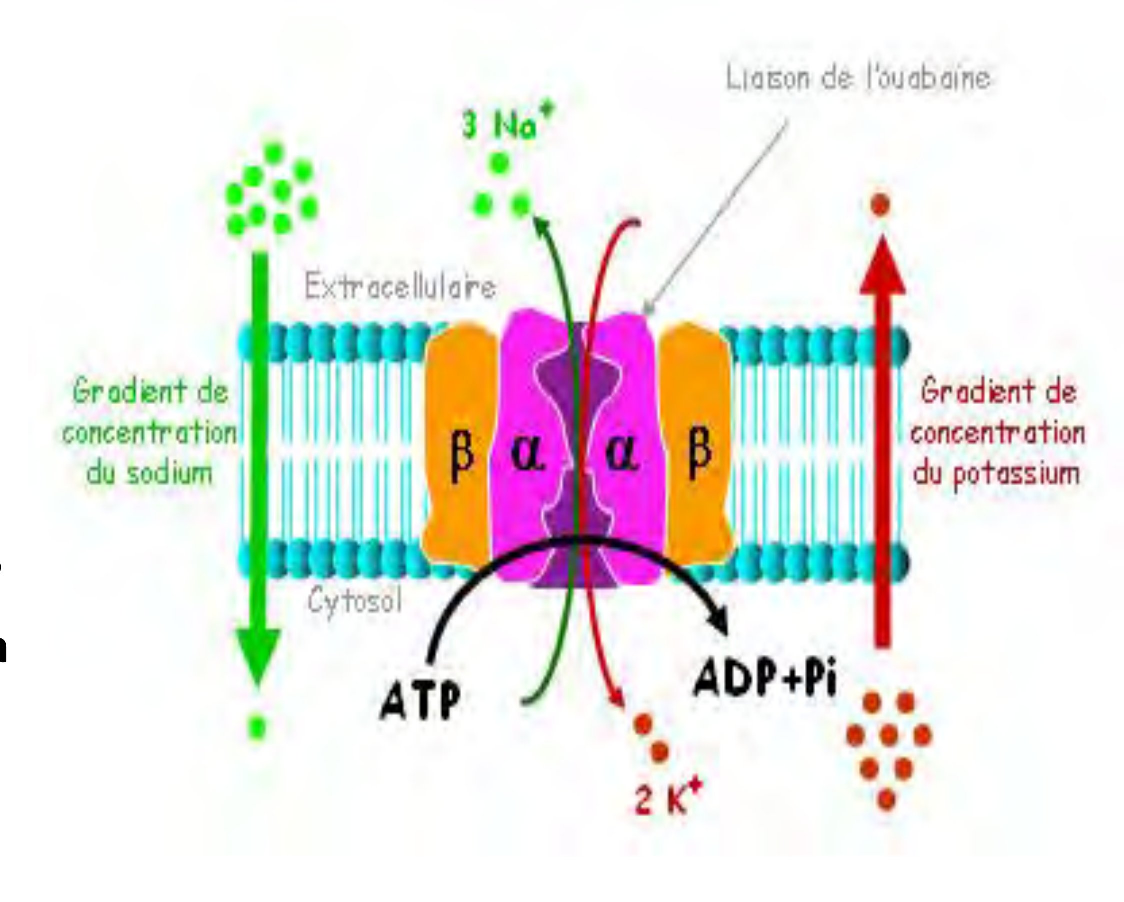
Transport	Transports actifs primaires
Caractéristiques	Concernent les échanges d'ions. L'énergie est fournie par hydrolyse des molécules d'ATP. Ex: pompe Na+/ K+ ATPase ATPase H+ et ATPase Ca++

Structure de l'ATPase Na+/K+ dépendante

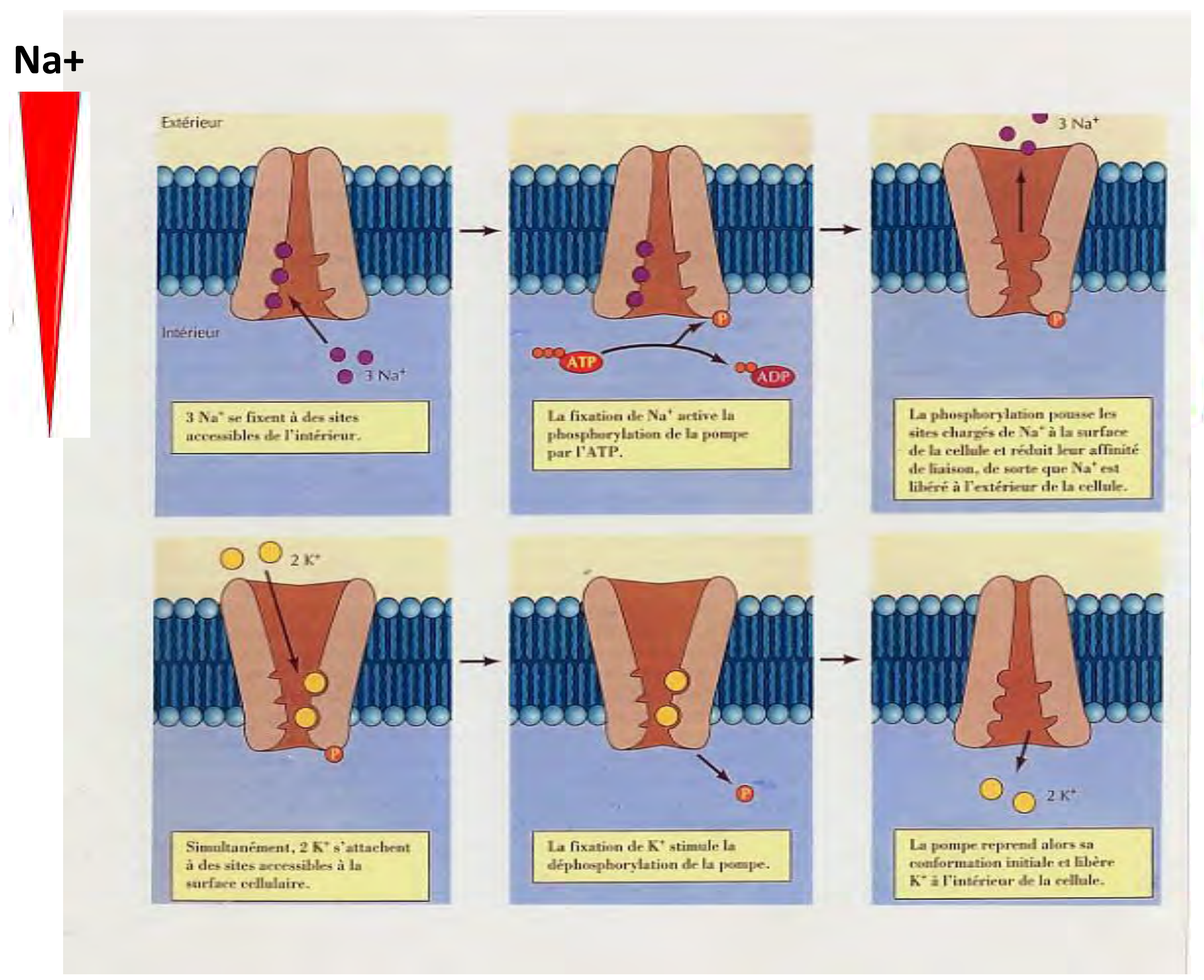
La pompe Na+ / K+ est composée de 2 sous-unités α et 2 sous - unités β .

Elle possède :

- **3 sites de fixation de Na+**
- **2 sites de fixation de K+**
- **1 site d'hydrolyse d' l'ATP**
- **1 site de phosphorylation**
  1 site de fixation de l'ouabaïne : inhibiteur des sites K+ et donc de la pompe.



Mode de fonctionnement de la pompe Na+/K+ ATP ase dépendante



Le transport actif permet le maintien de concentrations de solutés différentes de part et d'autre de la membrane

Rôle : le maintient du potentiel membranaire

Transport actif secondaire

(co-transport)

Transport	Transports actifs secondaires appelés Co –transports ou transports couplés. (Symport – antiport)
Caractéristiques	Ils se déroulent contre gradient de concentration L'énergie est fournie par un gradient ionique essentiellement sodique. Concernent les transports de molécules - ions ou d'ions entre eux.

Co transports (transports couplés)

Cotransport = transport actif couplé à un transport passif

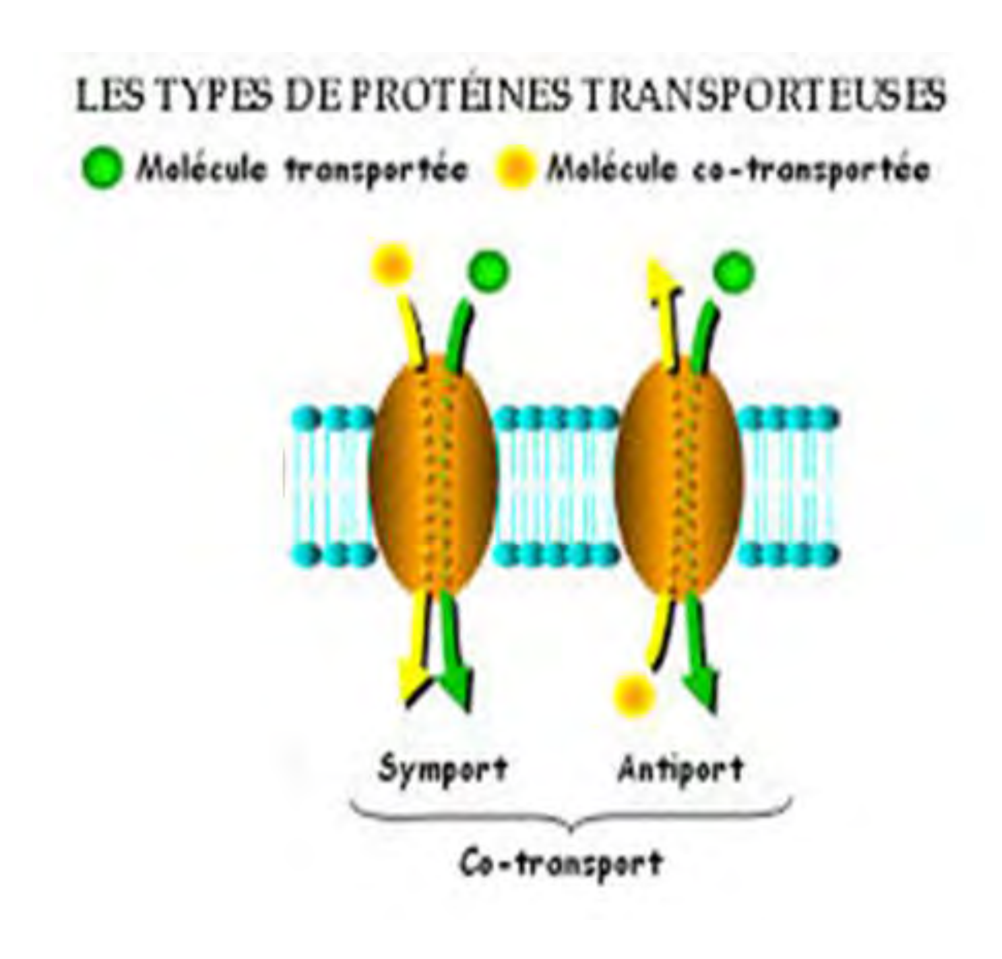
Cotransport

→ **Symport ; ex : transport du glucose / Na+ au pôle apical de l'entérocyte et cellule rénale par des perméases symport**

→ **Antiport ; ex : transport du Ca++ / Na+ à la surface de la cellule cardiaque par des perméases antiport**

Transport symport : des molécules et des ions ou des ions entre eux se déplacent dans le même sens .

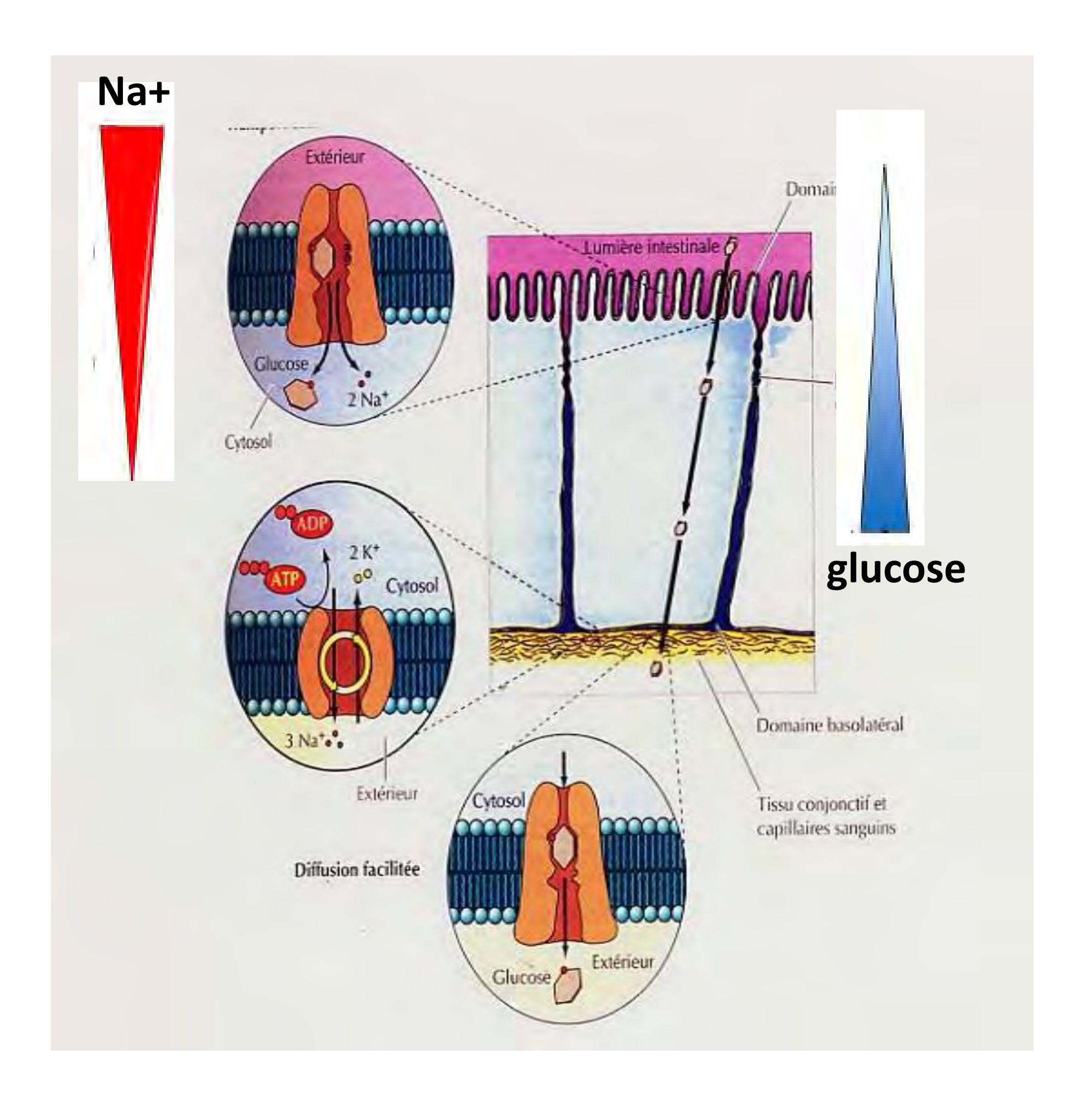
Transport antiport : des molécules et des ions ou des ions entre eux se déplacent dans des sens opposés.



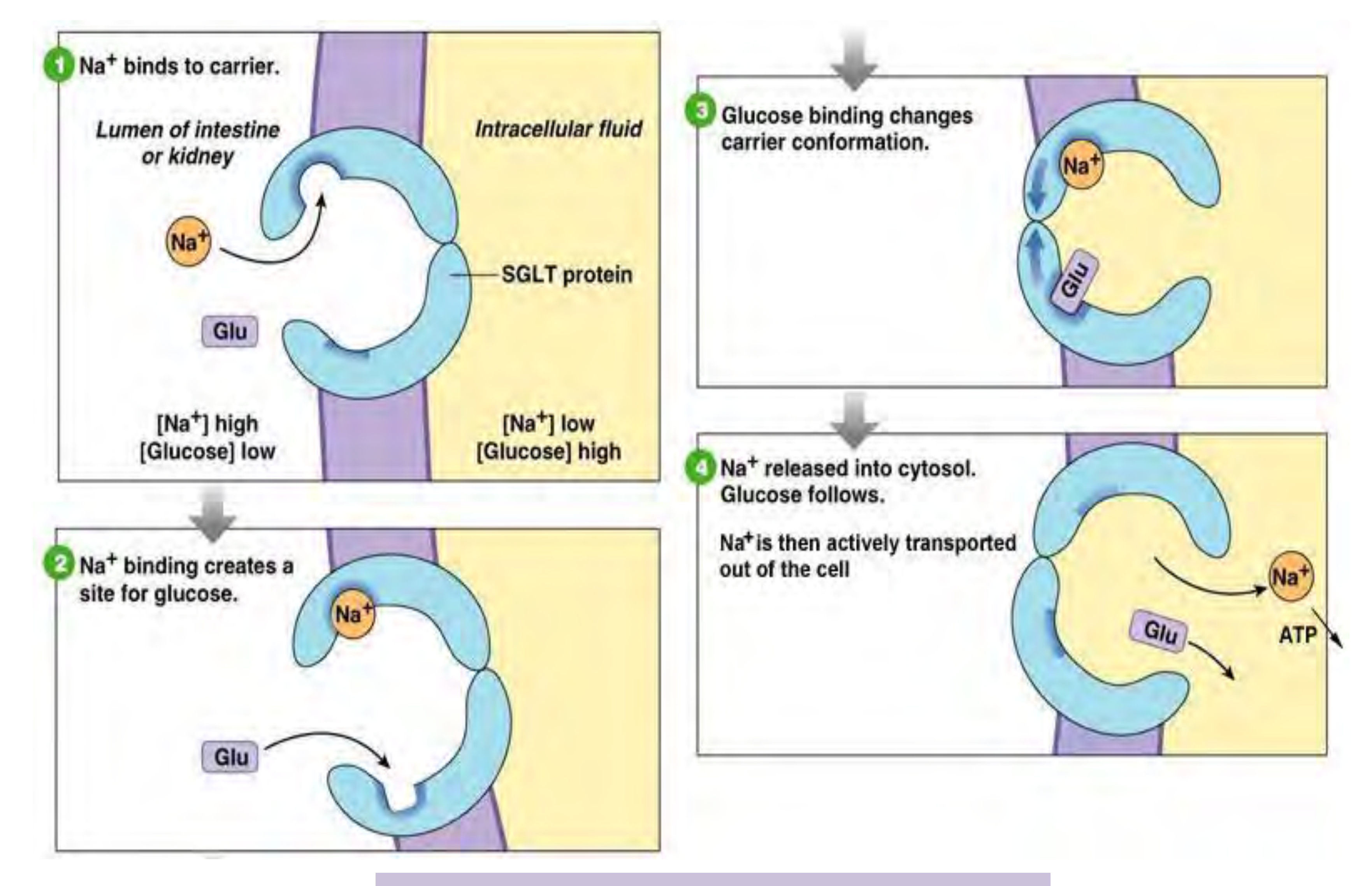
le cotransport symport du glucose dans les cellules intestinales et rénales assuré par les SGLUT

Mécanisme de l'adsorption du glucose dans la cellule intestinale

L'entrée passive de 2 ions Na+ (selon le gradient sodique) fournie l'énergie indispensable à l'entrée active d'une molécule de glucose .

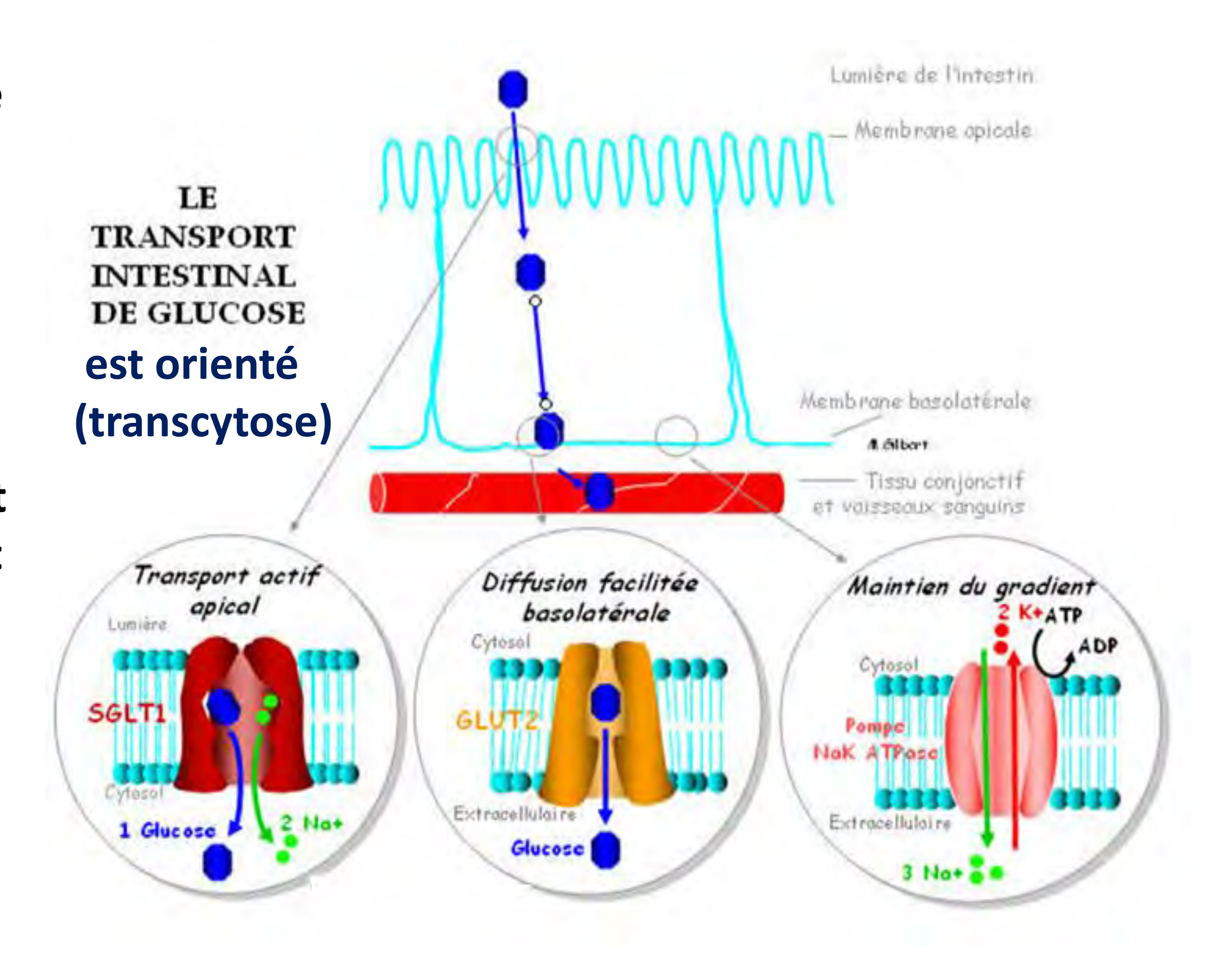


Etapes du co-transport Na+ / glucose à travers les SGLUT



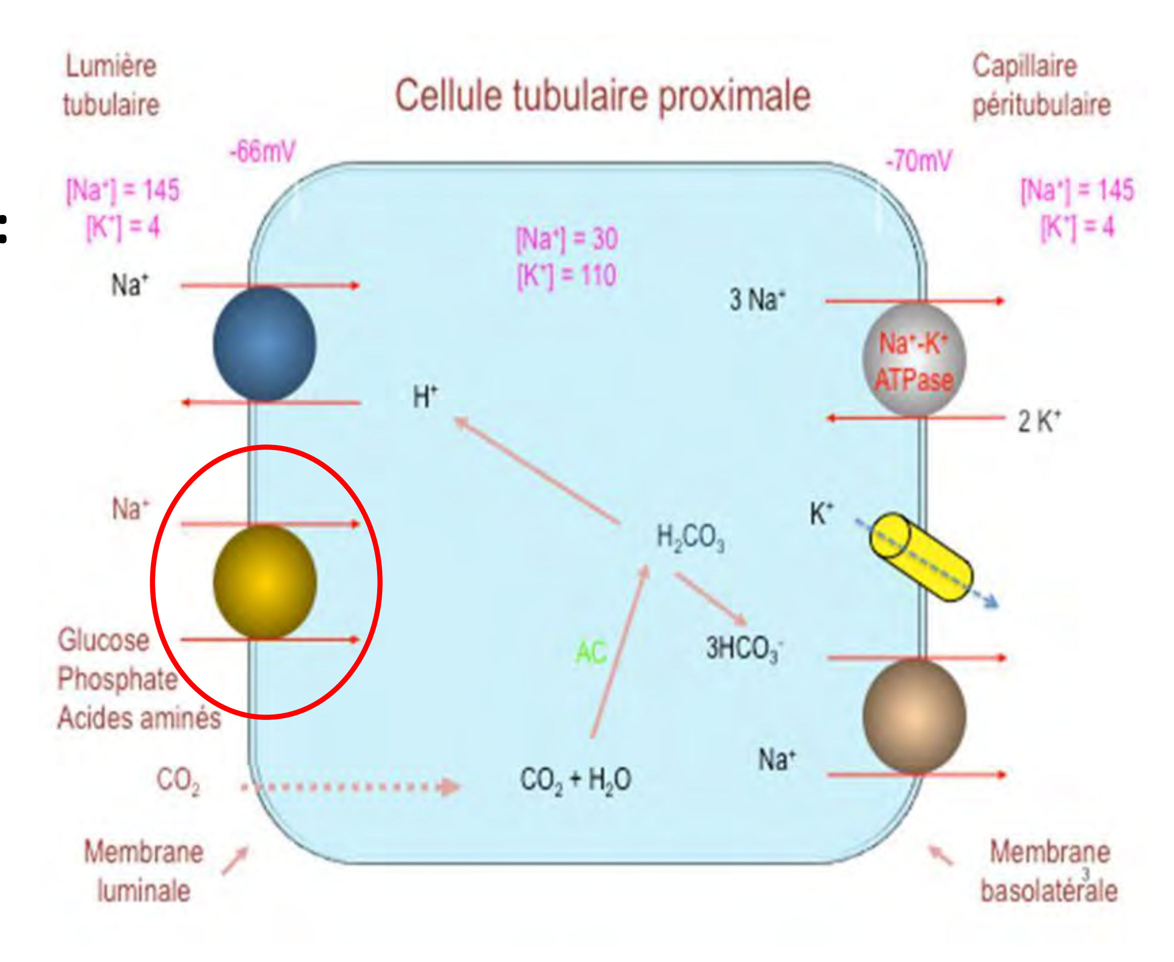
SGLUT = transporteur du sodium et glucose

La localisation sélective des deux types de transporteurs du glucose au sein des deux pôles membranaires de l'entérocyte est essentielle au transport orienté (transcytose) et constitue un excellent exemple de polarité structurale et fonctionnelle



Entrée active de glucose dans la cellule rénale

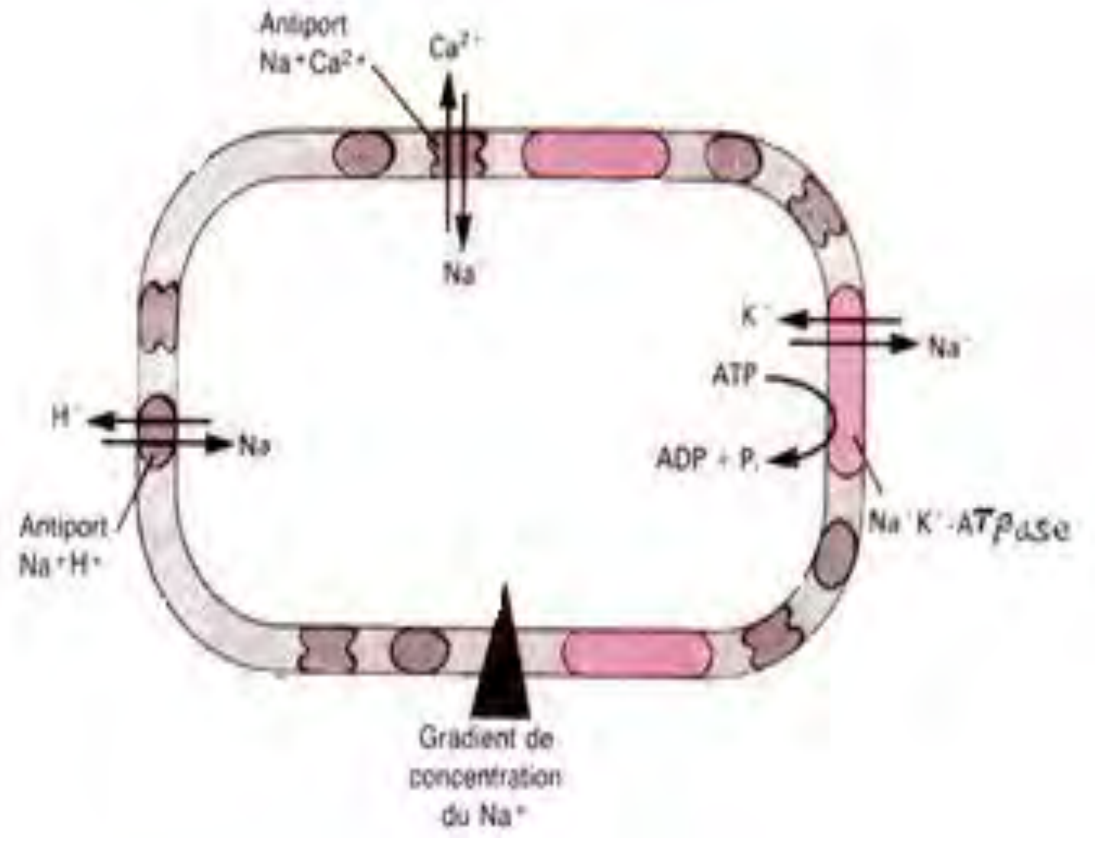
Dans la cellule rénale: transport symport de 1Na+ / GLU



Transport antiport du $Ca2+$ dans les cellules cardiaques

La régulation de la force de contraction des cellules cardiaques est assurée par la perméase de cotransport antiport Na+/ Ca++

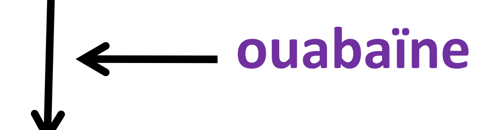

(page 83 du fascicule)



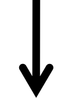
Ce transport peut être inhibé par les inhibiteurs de la pompe Na+/K+ : cas de l'ouabaïne

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque

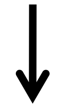


Inhibition du fonctionnement de l'ATPase (pas de sortie de Na+)



Arrêt du cotransport Na+/Ca2+ (pas de sortie de Ca2+)

Concentration intracellulaire en Ca2+



Augmentation de la force de contraction du muscle cardiaque